

**SPURENANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
SCHWERMETALLBELASTUNG VON LUNGENGEWEBEN**

**- ein Beitrag zur Objektivierung
beruflicher Gefährdungen -**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
vorgelegt der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum**

**von
Barbara Baumgardt
aus Essen**

Bochum 1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SPURENANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
SCHWERMETALLBELASTUNG VON LUNGENGEWEBEN

- ein Beitrag zur Objektivierung
beruflicher Gefährdungen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
vorgelegt der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

von

Barbara Baumgardt

aus Essen

Bochum 1985

eingereicht am : 24. 1. 1985

mündliche Prüfung am : 19. 2. 1985

Referent : Prof. Dr. E. Jackwerth

Korreferent : Prof. Dr. G. Bergmann

Diese Arbeit wurde in der Arbeitsgruppe Mikro- und Spuren-analyse der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum in Kooperation mit dem Institut für Spektrochemie und angewandte Spektroskopie Dortmund und dem Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Dortmund in der Zeit von Oktober 1982 bis Januar 1985 durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. E. Jackwerth möchte ich an dieser Stelle für die zahlreichen wertvollen Diskussionen und Anregungen sowie die ständige Hilfsbereitschaft bei der Bearbeitung des Themas danken.

Herrn Prof. Dr. H. Otto gilt mein Dank für seine intensive Betreuung bei allen medizinischen Problemen dieser Arbeit. Durch die Bereitstellung der Probenmaterialien einschließlich der Anamnesen der Probanden sowie durch die umfangreiche Hilfe bei der Interpretation medizinischer Aspekte wurde diese Arbeit erst möglich.

Herrn Prof. Dr. G. Tölg danke ich für seine großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Institut für Spektrochemie und angewandte Spektroskopie in Dortmund.

Bei Herrn Dr. M. Wiecken möchte ich mich für die Erstellung der zur rechnerischen Auswertung der Rohdaten erforderlichen Programme bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank folgenden Damen und Herren, die mir bei der Bearbeitung einzelner Analysenmethoden gerätetechnische, fachliche oder sonstige Unterstützung geleistet haben: Dr. F. Alt, J. Baasner, W. Bartusch, Dr. J. A. C. Broekaert, H. M. Eickmeyer, Dr. R. Klockenkämper, B. Klüßendorf, Dr. U. Kurfürst, B. Mergler, B. Raith und Dr. U. Zeeh.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Ausgangsposition der Arbeit	4
2.1.	Gebräuchliche Analysenverfahren zur Bestimmung von Schwermetallen in Biomaterialien	4
2.2.	Zielsetzung der Arbeit	9
3.	Probenaufschluß	12
3.1.	Blindwertprobleme	12
3.2.	Voruntersuchungen zur Wahl der Aufschlußmethode	15
3.2.1.	Naßaufschluß	15
3.2.1.1.	Aufschluß im offenen System	15
3.2.1.2.	Aufschluß im geschlossenen System	25
3.2.2.	Verbrennungen im Sauerstoffstrom	28
3.2.3.	Vergleich und Bewertung der angewandten Aufschlußmethoden	29
3.3.	Untersuchungen zum Perchlorsäureaufschluß	33
3.3.1.	Anmerkungen zur praktischen Durchführung	33
3.3.2.	Kontrolle des Aufschlußprozesses	37
4.	Spurenbestimmung	43
4.1.	Atomabsorptionsspektrometrie	43
4.1.1.	Flammen-AAS	44
4.1.2.	Graphitrohr-AAS	46
4.1.3.	Kombinierter Einsatz der Graphitrohr- und Flammen-Technik der AAS zur routinemäßigen Bestimmung von Elementspuren in Lungengewebsproben	51

4.1.4.	Kontrolle der Richtigkeit von Aufschluß und Bestimmung mit Hilfe eines zertifizierten Standardreferenzmaterials	54
4.1.5.	Bestimmung der Nachweisgrenzen für Aufschluß- und Bestimmungsverfahren	55
4.1.6.	Kontrolle der Richtigkeit der AAS-Bestimmung	57
4.2.	Plasmaemissionsspektrometrie	62
4.3.	Totalreflektierende Röntgenfluoreszenzspektrometrie	69
4.3.1.	Untersuchungen an Aufschlußlösungen von Lungengewebe	70
4.3.2.	Untersuchungen an Dünnschnitten von Lungengewebe	74
4.4.	Protoneninduzierte Röntgenspektrometrie	82
4.5.	Atomabsorptionsspektrometrie an festen Proben	87
5.	Analyse und Auswertung	92
5.1.	Gesichtspunkte zur Probenvorbereitung	92
5.1.1.	Auswahl des Probenmaterials	93
5.1.2.	Probenahme	98
5.1.3.	Probenpräparation	101
5.2.	Betrachtungen zur Auswertung der Meßdaten	102
5.3.	Darstellung und Interpretation der Ergebnisse	107
5.3.1.	Aluminium	108
5.3.2.	Beryllium	114
5.3.3.	Cobalt	119
5.3.4.	Chrom	124
5.3.5.	Kupfer	130
5.3.6.	Eisen	136
5.3.7.	Mangan	142
5.3.8.	Nickel	147

5.3.9.	Blei	156
5.3.10.	Cadmium	162
5.4.	Vergleich zwischen Schwermetallgehalten in Lungengeweben und hilären Lymphknoten	172
6.	Diskussion der Ergebnisse	177
7.	Zusammenfassung	189
8.	Literaturverzeichnis	193
9.	Anhang	203

1. Einleitung

Die Diskussion über gesundheitsgefährdende Stäube als mögliche Ursache verschiedener Erkrankungen im Bereich des Atemtraktes gewinnt zunehmend an Bedeutung. Man weiß heute, daß in der Luft befindliche Staubpartikel und Schwebstoffe nicht nur eine primäre Belästigung der Augen und der Luftwege des Menschen darstellen sondern weiterreichende akute und chronische pathogene Wirkungen entfalten können. Die Strukturveränderungen aufgrund der Einwirkung silikogener Stäube, die eine Pneumokoniose zur Folge haben, sind in der Medizin relativ gut bekannt, und die Staubart ist aus der Strukturschädigung des Gewebes weitgehend ablesbar. Daneben werden aber in letzter Zeit zunehmend auch andere Wirkungspotentiale von bislang weniger bekannten Staubqualitäten mit chemisch-toxischen, allergischen und auch carcinogenen Effekten diskutiert (1-3).

Zur Beurteilung der durch Stäube entstehenden Gesundheitsrisiken sind neben der Kenntnis spezieller Schadstoffwirkungen auch Informationen über die Konzentration, die Expositionszeit und die Partikelgröße der inhalierten Staubteilchen von entscheidender Bedeutung. Funktionsbestimmende Größe ist ihr aerodynamischer Durchmesser (4). In Abb. 1.1 sind die Transport- und Ablagerungsmöglichkeiten für atembare Stäube in den Atemwegen zusammengestellt.

Die Teilchengröße von Staubpartikeln liegt im allgemeinen bei Durchmessern zwischen 0.1 und 100 μm . Während die groberen Partikel in der Atmosphäre rasch wieder zu Boden fallen oder mit dem Regen niedergeschlagen werden, verbleiben kleinere Partikel atembar als Aerosol oder Schwebstoffe in der Luft. Die Mehrzahl der eingeatmeten Teilchen wird zwar bereits im Nasen-Rachen-Kehlkopf-

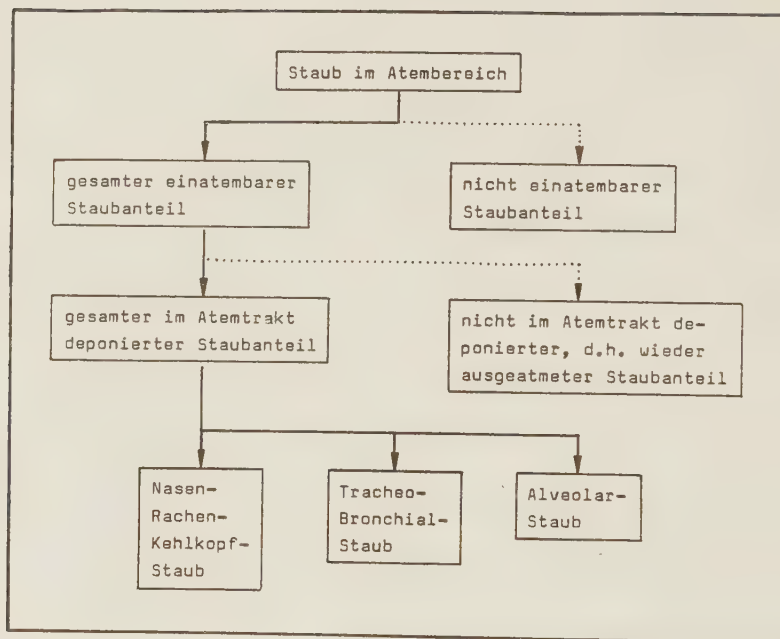


Abb. 1.1 Unterteilung des gesamten Staubes im Atembereich nach arbeitsmedizinischen Kriterien (5)

Raum abgefangen; solche mit Durchmessern von weniger als $25\text{ }\mu\text{m}$ können jedoch bis in den Tracheo-Bronchial-Raum gelangen und dort festgehalten werden. In den Alveolarbereich gelangt vorherrschend die Staubfraktion mit Partikelgrößen $<10\text{ }\mu\text{m}$, wo sie abgelagert und dem lymphogenen Abtransport überantwortet wird. In der Lunge jedes Erwachsenen werden etwa 1-2 g Staub als pigmentierende Ablagerungen gespeichert (6). Dies ist ein heterogenes Partikelgemisch, verursacht durch die natürliche Staubbelastung der Luft.

Für die Entstehung einer Pneumokoniose ist besonders der lungengängige Feinstaub mit Partikelgrößen $<5\text{ }\mu\text{m}$ aus beruflichen Risiken verantwortlich (7). Bekannte Staublungenener-

Krankungen infolge beruflicher Exposition sind u.a. die Asbestose, Silikose und Anthrakose. Daneben kennt man auch Fälle einer pathologischen Veränderung des Lungengewebes durch Metalle wie z.B. Eisen, Aluminium und Beryllium (8). Man unterscheidet dabei zwischen den gefährlichen pathogenen Stäuben, die schwerwiegende granulomatöse und fibrosierende Strukturveränderungen im Alveolar- bzw. Lungengewebsbereich hervorrufen (Silikose, Asbestose, Talkose, Hartmetallunge) und den inerten, apathogenen Staubarten, die überwiegend im Alveolar- bzw. Zwischengewebsbereich der Lunge (Interstitium) gespeichert werden und keine oder nur geringfügige Reaktionen - in der Regel ohne Beeinträchtigung der Lungenfunktionen - verursachen. Dazu zählen u.a. die Anthrakose, Siderose, Barytose, Stannose und die Titanlunge (9).

Allgemein kann man feststellen, daß die Exposition gegenüber Stäuben aus einer einzigen Element- oder Verbindungsart selten ist; vielmehr bestimmen zunehmend Mischstäube unterschiedlicher Pathogenität das morphologische Erscheinungsbild. Über Konzentrationen und Wirkungsweisen vieler berufsbedingter Staubrisiken gibt es bis heute allerdings nur sehr wenige Informationen. Im Einzelfall liegt die entscheidende Problematik meist in der Beantwortung der Frage, ob der Nachweis einer bestimmten berufsbedingten Staubkomponente mit einer aktuell auftretenden, zunächst der Ursache nach unklaren Lungenparenchymerkrankung in ursächliche Beziehung gebracht werden kann.

2. Ausgangsposition der Arbeit

Im Folgenden wird zunächst ein kurzer Überblick über bereits durchgeführte Arbeiten auf dem Gebiet der Spurenanalyse biologischer Materialien gegeben. Spezialliteratur, die sich ausschließlich mit der Bestimmung von Einzelelementen befaßt, wird in den die jeweiligen Elemente betreffenden Kapiteln behandelt. Anschließend werden die Grundlagen und die Zielsetzung dieser Arbeit vorgestellt.

2.1. Gebräuchliche Analysenverfahren zur Bestimmung von Schwermetallen in Biomaterialien

Trotz des schon seit langem bestehenden wissenschaftlichen Interesses an spurenanalytischen Daten scheiterte die Bestimmung geringer Elementkonzentrationen lange Zeit an dem ungenügenden Nachweisvermögen der zur Verfügung stehenden analytischen Methoden.

Die ersten Versuche, Schwermetalle in biologischen Materialien - und damit u.a. auch in menschlichem Lungengewebe - erfassen zu können, gehen in die Zeit um 1940 zurück (10-12). So wußten J. CHOLAK und R. A. KEHOE (13), daß manche Elemente schädlich für den Organismus sind; ihre Bemühungen um eine quantitative Erfassung von "normalen" und gesundheitsschädlichen Gehalten wurden aber durch die damaligen Möglichkeiten der optischen Emissionsspektralanalyse begrenzt. Die mangelnde Empfindlichkeit bei den charakteristischen Wellenlängen der Hauptnachweislinien, ungenügende Konstanz der Anregungsbedingungen, Ungleichheiten der Emulsionen von Photoplaten und starke Matrixeinflüsse erschwerten die Analyse in erheblichem Umfang. S. R. STITCH (14) versuchte einige Jahre später erneut

eine halbquantitative Spurenanalyse von menschlichen Geweben mittels der Spektrochemie im Lichtbogen; er beschränkte sich aber ebenfalls auf Elemente, die in relativ hoher Konzentration im Probenmaterial enthalten sind, wie z.B. Aluminium, Kupfer und Mangan.

Zwischen 1960 und 1965 führten I. H. TIPTON, H. A. SCHROEDER et al. (15-23) umfangreiche quantitative Untersuchungen über die Verteilung von Schwermetallen in menschlichen Geweben durch. Dabei wurden 24 z.T. essentielle Spurenelemente in verschiedenen Organen und Geweben von etwa 150 Probanden bestimmt und die jeweils häufigsten Konzentrationen an Schwermetallen in den einzelnen Probenmaterialien zusammengestellt. In einer weiterführenden Arbeit (24) wurden Probandenkollektive aus Gegenden verschiedener geographischer Breiten verglichen. Es ergab sich, daß die jeweiligen Konzentrationen an essentiellen Elementspuren in allen Kollektiven nahezu gleich sind, während die der nicht essentiellen, umweltabhängigen Spurenelemente zwischen den einzelnen Kollektiven z.T. erheblich variieren. Die Liste der Analyseergebnisse enthielt noch Lücken bei den im unteren $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich vorhandenen Elementen - zu deren Bestimmung war die optische Emissionsspektralanalyse trotz der inzwischen verbesserten Arbeitsbedingungen noch nicht geeignet.

Ebenfalls für Untersuchungen an biologischen Materialien eingesetzt wurde die Neutronenaktivierungsanalyse, die sich durch hohe Empfindlichkeit und eine geringe Blindwertbelastung auszeichnet (25-30). Nicht zuletzt wegen des ohne aufwendige Probenvorbereitung möglichen hohen Probendurchsatzes konnte diese nachweisstarke Multielementmethode für umfangreiche

systematische Untersuchungen eingesetzt werden: M. M. MOLOKHIA und H. SMITH (26) überprüften vor allem die Repräsentanz des Probenahmeortes. Sie kamen dabei zu dem Schluß, daß der Ort der Probenahme die Aussage über die Schwermetallgehalte in dem von ihnen untersuchten Gewebe nicht beeinflußt. Im Gegensatz dazu fanden später H. SCHICHA et al. (27) bei aktivierungsanalytischen Messungen, daß man nicht von einer homogenen Verteilung der Elemente im Gewebe ausgehen kann. Für die essentiellen Spuren erhielten sie Gehaltsschwankungen um den Faktor 4, bei den nicht essentiellen Elementen waren die Unterschiede sogar noch wesentlich größer. Leider ist die Aktivierungsanalyse wegen ihres hohen apparativen Aufwandes und wegen der Notwendigkeit zu umfangreichen Sicherheitsvorkehrungen nicht problemlos zugänglich. Dadurch bleibt ihr Einsatz auf einzelne Fälle beschränkt; gleiches gilt auch für die Protoneninduzierte Röntgenspektrometrie (PIXE) zur Analyse organischer Probenmaterialien (31-34).

Zu einem routinemäßig anwendbaren Sequenzverfahren für die Analyse organischer Biomaterialien wurde dagegen die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) (35-40). Sie ist aufgrund ihres hohen Nachweisvermögens in den verschiedenen apparativen Varianten (Flammen-AAS, Graphitrohr-AAS, Hydrid-Technik) auch zur Bestimmung von Konzentrationen im unteren $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich geeignet. Vorteilhaft ist weiterhin, daß viele Elemente ohne gegenseitige Störungen bestimmbar sind. Mit der Anwendung der AAS als einer im wesentlichen lösungsspektroskopischen Methode mußte jedoch gleichzeitig das Problem der Probenvorbereitung bewältigt werden; hier finden Naßaufschlüsse mit unterschiedlichen Säuregemischen ebenso Verwendung wie verschiedene Me-

thoden der Trockenveraschung. Mit Hilfe der AAS wurden die Konzentrationsbereiche für etwa 15 Elemente in 20-30 Gewebe- und Organproben neu bestimmt (35,36). Dabei traten z.T. erhebliche Differenzen zu den früher gefundenen Gehalten vergleichbarer Kollektive auf. U.a. ist dies sicherlich zurückzuführen auf die gegenüber älteren Analysentechniken höhere Empfindlichkeit und Selektivität der sequentiellen AAS; eine wichtige Voraussetzung für sinnvolles spurenanalytisches Arbeiten sind aber auch die erst in den letzten Jahren in größerem Umfang ausgenutzten Erfahrungen beim Einsatz reiner Gerätekwerkstoffe und kontaminationsarmer Arbeitsplätze sowie die apparativen Möglichkeiten zur Herstellung extrem gereinigter Reagenzien.

In einem 1978 erschienenen tabellarischen Übersichtswerk stellen G. V. IYENGAR et al. (41) die Schwermetallgehalte u.a. in menschlichem Lungengewebe zusammen. Die als "normal" aufgeführten Konzentrationsbereiche umfassen dabei nicht selten mehrere Zehnerpotenzen. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, daß die aus der Probenvorbereitung resultierenden unterschiedlichen Bezugssysteme (Trockengewicht, Naßgewicht, Asche usw.) unberücksichtigt blieben, zum anderen werden die mit nachweisstarken und nachweissschwachen Methoden erhaltenen Analysenergebnisse wertfrei nebeneinander aufgeführt. Gehalte im Lungengewebe, die durch eine erhöhte Schwermetallbelastung - sei es im Beruf oder z.B. durch Immissionen im Bereich der Wohngegend - verursacht worden sind, stehen kommentarlos neben den Daten für normale, nicht exponierte Probanden. Um jedoch eine brauchbare Übersicht über Schwankungsbreiten inhalierter Schwermetallstäube zu bekommen, müssen die unter-

schiedlichen Ausgangsbedingungen der Probanden unbedingt berücksichtigt werden. Unterläßt man hier eine Differenzierung des Probandenkollektivs, so entsteht ein völlig falsches Bild von "normalen" Elementgehalten im Lungengewebe und von der Zusammensetzung des natürlichen anthrakotischen Pigmentes.

Vor etwa 20 Jahren begann die intensive Diskussion über eine mögliche gesundheitliche Gefährdung metallstaubexponierter Arbeiter. In der Folgezeit wurden zahlreiche arbeitsmedizinische Beobachtungen von Einzelfällen einer Metallstaubbelastung der Lunge veröffentlicht. Die Spurenanalytik in ihrer ganzen Anwendungsbreite wurde dabei zu einem notwendigen Instrument für die Interpretation der pathologisch auffälligen, aber uncharakteristischen Gewebeveränderungen. H. KONIETZKO et al. (42) stellten z.B. drei Fälle einer Lungenfibrose vor, die vermutlich auf eine erhöhte Staubb Belastung der Arbeiter bei der Herstellung von Hartmetallen zurückzuführen sind. Dabei sind wahrscheinlich nicht die Carbide des Wolframs, Titans oder Tantals entscheidend, sondern die Beimengungen an Chrom, Cobalt und Nickel. Eine gesicherte Aussage hierzu konnten die Autoren allerdings nicht machen. H. TERAOKA (43) stellte bei Arbeitern eines metallverarbeitenden Betriebes ebenfalls deutlich höhere Gehalte an Chrom und Nickel in den erkrankten Lungenpartien fest. Viele in der Literatur beschriebene arbeitsmedizinische und pathologische Beobachtungen (44-48) führten zu ähnlichen Befunden; die Pathogenese ist aber bis heute noch nicht geklärt, zumal trotz einer großen Zahl staubexponierter Personen nur relativ wenige in typischer Weise erkranken.

2.2. Zielsetzung der Arbeit

Makroskopische Veränderungen des Lungengewebes, die oftmals durch röntgenographische Untersuchungen festgestellt werden, können durch histologische Verfahren differenziert werden. Die Histologie kennt die Feinstrukturen des gesunden Lungengewebes und kann morphologische Veränderungen bestimmten Erkrankungen zuordnen. So kann sie Asbestkörperchen verschiedenster Beschaffenheit, silikotische Knötchenbildung in unterschiedlichen Stadien und Kohlepigmenteinlagerungen sicher erkennen. Sie stößt jedoch an ihre Grenzen, wenn es um eine differenzierende Charakterisierung inkorporierter Staubpartikel geht.

Um Staubpartikel von unterschiedlicher Zusammensetzung zu identifizieren, müssen chemische Analysenverfahren einsetzen. Qualitativ geschieht dies häufig mit Hilfe röntgenspektrometrischer Verfahren. Da man heute aber weiß, daß in vielen Fällen nur wenige $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ darüber entscheiden können, ob ein Elementgehalt noch als essentiell oder bereits als toxisch anzusehen ist und damit möglicherweise in unmittelbarem Zusammenhang mit einem Krankheitsbefund steht, muß eine nachweisstarke Analysenmethode ausgewählt werden, mit der man die in geringer Konzentration vorhandenen Elemente zuverlässig quantitativ bestimmen kann. Als eine dieser Methoden bietet sich die Atomabsorptionsspektrometrie an. Im Rahmen der Gesamtuntersuchung soll die chemische Analyse hierbei also verstanden werden als eine weiterführende, d.h. auf den histologischen Erkenntnissen aufbauende Methode, die helfen soll, berufsbedingte Risiken einer Staubbelastung exakt zu erkennen und in ihren strukturellen Folgeschäden zu definieren.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist die Erkundung von Möglichkeiten zur Entwicklung eines Verbundverfahrens aus Probenaufschluß und atomabsorptionsspektrometrischer Bestimmung für eine Auswahl z.T. umweltrelevanter Elementspuren wie Aluminium, Beryllium, Cadmium, Cobalt, Chrom, Kupfer, Eisen, Mangan, Nickel und Blei in menschlichem Lungengewebe.

Erstes Ziel der Arbeit ist die Erstellung einer Arbeitsvorschrift, die eine zuverlässige Bestimmung der oben genannten Spuren ermöglicht und die in der Lage ist, durch eine sinnvolle Interpretation der ermittelten Spurengehalte die histologische Diagnose zu ergänzen. Um allerdings den Einzelfall einer metallischen Belastung sicher beurteilen zu können, müssen zunächst der Umfang und die Zusammensetzung der bereits erwähnten pigmentierenden Staubablagerungen bekannt sein. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der gesamte eingeatmete Staubanteil außer von den bereits besprochenen Teilcheneigenschaften stark von individuellen Parametern abhängt: Die Staubinhalation wird ebenso durch Unterschiede in der Anatomie des Atemtraktes und durch die Atemgewohnheiten beeinflusst, wie durch die bei Ruheatmung und Arbeitsbelastung sich ergebenden unterschiedlichen Atemvolumina. Um diesen Aspekt in ausreichendem Maße erfassen zu können, muß ein möglichst großes Kollektiv "normal" belasteter Probanden untersucht werden, bei denen eine berufsbedingte Exposition nicht nachzuweisen ist. Erst wenn die Normalbereiche für Elementgehalte im Lungengewebe abgegrenzt sind, können Fälle einer beruflichen Staubb Belastung mit dem Pegel der Normalgehalte verglichen und bewertet werden.

Dementsprechend ist es das zweite Ziel dieser Arbeit, anhand von Probenmaterial eines größeren Kollektives von Probanden, deren beruflicher Werdegang und relevante Lebensgewohnheiten anamnestisch erfaßt sind, solche analytischen Daten über Vorkommen und Gehalte der obigen Spuren zu gewinnen und aufzuarbeiten. Die Ergebnisse sollen dem Pathologen letztlich dabei helfen, Normalwerte und spezifische berufsbedingte Effekte zuverlässig zu unterscheiden.

3. Probenaufschluß

Die Bestimmung von Elementspuren in Biomaterialien ist im allgemeinen nur nach vorheriger Mineralisierung, also nach einem Aufschluß des Probenmaterials möglich. Durch geeignet ausgewählte Aufschlußbedingungen soll das einem einfachen Lösungsprozess auf physikalischem oder chemischem Wege nicht zugängliche Material in eine lösliche Form überführt werden (49). Dabei finden chemische Umsetzungen statt, bei denen Gefüge und chemische Verbindungen der Probenbestandteile z.T. wesentlich verändert werden. Angestrebtes Ziel des Aufschlusses ist eine vollständige Mineralisierung des biologischen Materials, ohne daß Verluste der zu bestimmenden Elemente oder Verbindungen entstehen. Dies ist für einige biologische Proben besonders problematisch, da vor allem fetthaltige Bestandteile - trotz aggressiver Aufschlußbedingungen - nur schwer zerstörbar sind.

3.1. Blindwertprobleme

Bei allen Aufschlußverfahren spielt die Blindwertbelastung der Analyse eine wesentliche Rolle; Kontaminationsquellen sind vor allem der Arbeitsplatz (50) sowie die Gefäßmaterialien (51,52) und Reagenzien (53,54). Die zumeist nicht reproduzierbaren Kontaminationen durch Stäube aus der Atmosphäre üblicher analytischer Laboratorien können durch das Arbeiten in "reinen Werkbänken" oder "Reinräumen" weitgehend vermieden werden. Dieser Aufwand ist in der Regel zumindest bei spurenanalytischen Arbeiten im unteren $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ -Bereich erforderlich, falls die zu bestimmenden Elemente in meßbarer Konzentration "allgegenwärtig" sind.

Verunreinigungen von Lösungs- und Aufschlußmitteln, also die Reagenzienblindwerte, können durch zusätzliche Aufreinigungsprozesse auf ein Minimum reduziert werden. Eine häufig eingesetzte Reinigungsmethode - insbesondere für Säuren - ist die "sub-boiling-distillation": In einer aus Quarzglas gefertigten Destillationsapparatur* (Abb. 3.1) wird die aufzureinigende Säure unterhalb des Siedepunktes destilliert. Durch die Verwendung eines Oberflächenstrahlers werden Turbulenzen und Aerosole vermieden, in denen Teile der undestillierten Säure unmittelbar in das Destillat übergehen können. Somit ist die erzielte Reinheit dieser Säuren sehr hoch (55,56).

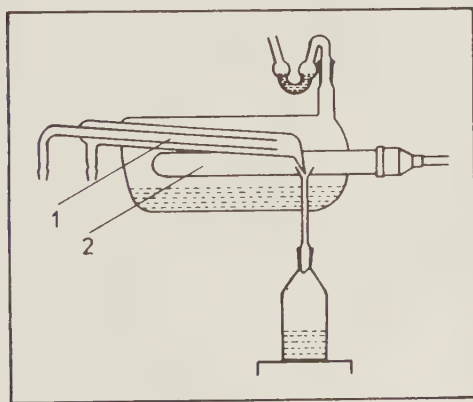


Abb. 3.1 Apparatur für "sub-boiling-distillation" (55)
(1: Wasserkühlung; 2: Quarzoberflächenstrahler)

* Quarzschmelze Hanau

Frisch destillierte Säuren sollten möglichst sofort zur Analyse verwendet werden, da sie bei längerem Stehen durch Gefäßwandungen und Luftstaub erneut kontaminiert werden können (57). Nicht nur die Säuren, sondern auch das Wasser, das u.a. zum Verdünnen der Säuren und zum Auffüllen von Eichlösungen verwendet wird, muß durch mehrmalige Destillation in einer speziellen Quarzapparatur* aufgereinigt werden.

Verunreinigte Gefäßmaterialien tragen ebenfalls wesentlich zu einer - häufig nicht reproduzierbaren - Blindwertbelastung bei. Abhilfe schafft hier die Verwendung von Quarzgeräten, die regelmäßig durch Ausdämpfen (Abb. 3.2) mit konzentrierter Säure unter Rückfluß gereinigt werden. Dabei hat sich - in Anlehnung an Literaturangaben (51) - ein etwa 10-stündiges Behandeln der Quarzgeräte mit konzentrierter Salpetersäure und ein 2-3-stündiges "Nachdämpfen" mit bidestilliertem Wasser bewährt, um die Blindwerte auf ein tolerierbares Maß zu senken.

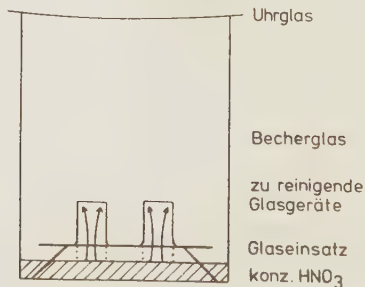


Abb. 3.2 Reinigungsvorrichtung für Glasgeräte

* Quarzdestille Destamat, Heraeus, Hanau

Da auch das Verhältnis von Gefäßoberfläche zur Probeneinwaage von entscheidender Bedeutung für Adsorptions- bzw. Desorptionsvorgänge ist, sollten die Gefäße so klein wie möglich gewählt werden (57). Dieser Aspekt ist bei der Optimierung des Aufschlußverfahrens unbedingt zu berücksichtigen.

3.2. Voruntersuchungen zur Wahl der Aufschlußmethode

Für den Aufschluß biologischer Probenmaterialien werden sowohl Naßaufschlüsse in offenen oder geschlossenen Systemen als auch Verbrennungsmethoden eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit waren verschiedene Aufschlußmethoden auf ihre Eignung und Anwendbarkeit auf das vorliegende Probenmaterial zu überprüfen. Hierzu wurde Lungengewebsmaterial gefriergetrocknet, gemahlen und homogenisiert, so daß für alle Aufschlüsse dasselbe Probenmaterial zur Verfügung stand, die Ergebnisse also direkt miteinander vergleichbar sind.

3.2.1. Naßaufschluß

Unter dem Begriff "Naßaufschluß" werden Reaktionen des Probenmaterials zusammengefaßt, die in wäßrigen Lösungen (meist mit Säuren; mit oder ohne Zusatz von Oxidationsmitteln oder Katalysatoren) ablaufen; dies kann sowohl im "offenen System" (z.B. Becherglas) als auch im "geschlossenen System" (z.B. Druckaufschlußgefäß) geschehen.

3.2.1.1. Aufschluß im offenen System

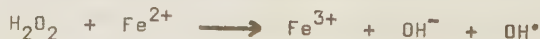
Bei Naßaufschlüssen im offenen System kann ein ungehinderter Stoffaustausch zwischen Reaktionsraum und Umgebung stattfinden. Daher sind solche Aufschlußmethoden nur dann

sinnvoll einsetzbar, wenn sichergestellt werden kann, daß die zu analysierenden Elemente und Verbindungen dabei nicht verflüchtigt werden; ebenso müssen störende Kontaminationen der Probe von außen ausgeschlossen sein.

Für jede der nachfolgenden Untersuchungen wurden zwischen 0.5 und 1.0 g trockenes Lungengewebspulver in 25-ml-Quarz-Bechergläser eingewogen. Das Pulver wurde mit bidest. Wasser sorgfältig benetzt, um einen direkten Kontakt des organischen Probenmaterials mit konzentrierten Säuren und deren heftige Reaktion zu verhindern. Anschließend erfolgten parallel an je 10 Proben die unten beschriebenen Aufschlüsse. Das aufgeschlossene Material wurde jeweils mit Salpetersäure (65%ige HNO_3 , 1:10 V/V mit Wasser verdünnt) aufgenommen und in 5-ml-Meßkolben überführt. Mit je 3 matrixfreien Lösungen, die parallel zu der jeweiligen Aufschlußserie unter identischen Bedingungen behandelt wurden, konnten die entsprechenden Reagenzienblindwerte bestimmt werden. Die Elementgehalte wurden in Abhängigkeit von ihrer Konzentration atomabsorptionsspektrometrisch entweder im Graphitrohr (Be, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb) oder in der Flamme (Al, Fe) bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 3.2 (Seite 22) zusammengefaßt.

Wasserstoffperoxid als Aufschlußmittel

Für den Aufschluß von Biomaterialien wurde von B. SANSONI et al. (58,59) ein offener Aufschluß mit H_2O_2 in Gegenwart von Fe^{2+} vorgeschlagen. Der Reaktion



folgend findet dabei die Oxidation des Probenmaterials über

durch OH-Radikale ausgelöste Kettenreaktionen statt. Intermediär gebildete primäre und sekundäre Alkohole, Aldehyde und Ether werden im Laufe der Reaktion zu CO_2 , H_2O , CH_4 , N_2 , NH_3 und anderen niedermolekularen Endprodukten abgebaut.

Die von den Autoren vorgegebene Arbeitsvorschrift mußte wegen der geringen zur Verfügung stehenden Mengen an Probenmaterial auf Arbeitsbedingungen im verkleinerten Maßstab abgeändert werden: Statt 100 g konnte nur maximal 1 g gefriergetrocknetes Probenmaterial eingesetzt werden, das dann - entsprechend umgerechnet - mit insgesamt 3.0 ml H_2O_2 versetzt werden sollte. Wegen des hohen aus dem Blut herrührenden und im Lungengewebe vorhandenen Eisenanteils mußte Fe^{2+} nicht zusätzlich dotiert werden. Die beim Zusatz der ersten 500 μl H_2O_2 spontan einsetzende Reaktion führte zu einer heftigen, kontinuierlichen Schaumentwicklung. Trotz vorsichtiger Reaktionsführung wurde das Probenmaterial immer wieder mit der kompakten aufsteigenden Schaumschicht aus den kleinen Aufschlußgefäßen herausgetrieben. Ein Wechsel zu größeren Reaktionsgefäßen (100- bzw. 200-ml-Bechergläser) war nicht sinnvoll, da der Probenrückstand nach dem Aufschluß in einem Volumen von maximal 5.0 ml aufgenommen werden sollte, um die Elemente in möglichst konzentrierter Lösung nachweisstark bestimmen zu können. Versuche, die Reaktion durch nur sehr milde Wärmezufuhr zu steuern, waren erfolglos, weil die einmal gestartete Reaktion auch bei Raumtemperatur so rasch ablief, daß ein Überschaumen der Proben unvermeidbar war. Bemühungen, die Oxidationsreaktion durch Zugabe sehr geringer Mengen an verdünntem H_2O_2 zu mildern, scheiterten ebenfalls: In stark verdünntem H_2O_2 und bei Raumtemperatur unterblieb die Reaktion; erwärmte man die

Suspension dann vorsichtig, so schäumten die Proben erneut über. Die Experimente zeigten, daß der gebildete Schaum um so feinporiger war, je milder die Reaktionsbedingungen gewählt wurden. Die Schaumschicht konnte so dicht sein, daß das aufgelegte Uhrglas angehoben wurde und zusammen mit dem Probenmaterial aus dem Becher getragen wurde. Bei höherer Temperatur war die Schaumschicht zwar grobporiger und zerfiel beim Stoß gegen das Uhrglas, unter diesen Bedingungen traten jedoch vermehrt Probenverluste durch Siedeverzüge auf. Gelang es ausnahmsweise, die gesamte Menge an H_2O_2 ohne Probenverluste zuzusetzen, so konnte die Mischung anschließend bei nur sehr milder Wärmezufuhr eingeengt werden. Der noch feuchte Rückstand war aber nie vollständig aufgeschlossen: Fettanteile des Lungengewebes blieben ebenso unaufgeschlossen zurück wie Kohlenstoffreste der inkorporierten Staubpartikel. Der unvollständig aufgeschlossene Rückstand wurde in Salpetersäure (65%ige HNO_3 , 1:10 V/V mit Wasser verdünnt) aufgenommen, die überstehende Lösung wurde von dem ungelösten Rückstand abfiltriert. Dieser Rückstand wurde mit einem Gemisch aus 65%iger HNO_3 und 70%iger HClO_4 weiter aufgeschlossen. Die Unvollständigkeit des Aufschlusses mit H_2O_2 wird deutlich beim Vergleich der im H_2O_2 -Aufschluß gelösten Spurenanteile mit den Gehalten aus der Rückstandsanalyse (Tab. 3.1): Im unaufgeschlossenen Rückstand befinden sich einige Elemente noch zu mehr als 50% ihres Gesamtgehaltes.

Element	1. Aufschluß $\bar{x} [\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}]$	2. Aufschluß $\bar{x} [\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}]$
Al	48	19
Be	0.005	0.001
Cd	0.5	0.1
Co	0.08	0.04
Cr	1.2	0.6
Cu	10.8	0.8
Fe	453	418
Mn	1.1	0.3
Ni	0.9	0.1
Pb	0.4	0.6

Tab. 3.1 Ergebnisse des offenen Aufschlusses mit H_2O_2
 (1. Aufschluß: in H_2O_2 gelöste Spurenanteile;
 2. Aufschluß: in $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ gelöste Anteile)

Aufgrund dieser Ergebnisse und wegen der beschriebenen Schwierigkeiten bei der praktischen Durchführung kann man abschließend sagen, daß der Aufschluß mit Wasserstoffperoxid in dem gewählten Mikromaßstab den geforderten Bedingungen einer vollständigen Mineralisierung des Probenmaterials nicht genügt. Deshalb wurde diese Methode bei den weiteren Ausführungen nicht mehr berücksichtigt.

Gemisch aus Salpetersäure, Perchlorsäure und Schwefelsäure als Aufschlußmittel

Für den vollständigen Aufschluß organischer Probenmaterialien wird häufig ein Säuregemisch aus HNO_3 , HClO_4 und H_2SO_4 eingesetzt (60-63). In eigenen Untersuchungen wurde gefriergetrocknetes Lungengewebe nach dem Anfeuchten mit 5.0 ml bidest.

Wasser mit 5.0 ml Mischsäure aus 65%iger HNO_3 , 70%iger HClO_4 und 98%iger H_2SO_4 (4:1:1 V/V) versetzt und aufgeschlossen. Nach der vollständigen Oxidation des Materials entstand eine farblose, klare Flüssigkeit, die bei relativ hoher Temperatur (wegen des hohen Siedepunktes der Schwefelsäure) bis zur Trockne abgeraucht wurde. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salpetersäure aufgenommen und mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie untersucht.

Bei der Analyse im Graphitrohr wurden deutliche Signaldepressionen festgestellt, die auf den hohen Sulfatgehalt der Aufschlußlösungen zurückzuführen sind. Wegen der unvermeidbar großen Restacidität des Rückstandes waren die Graphitrohre bereits nach etwa 20 Messungen an den Innenwänden so beschädigt, daß sie wegen mangelnder Reproduzierbarkeit der Meßwerte ausgetauscht werden mußten. Es bot sich an, analoge Versuche mit einem schwefelsäurefreien Säuregemisch durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Aufschlußserie sind in Tab. 3.2 zusammengefaßt.

Gemisch aus Salpetersäure und Perchlorsäure als Aufschlußmittel

Das mit bidest. Wasser aufgeschlammte Gwebematerial wurde mit einem Gemisch aus 4.0 ml 65%iger HNO_3 und 1.0 ml 70%iger HClO_4 abgeraucht. Die Aufschlußlösungen konnten dabei durch die niedrigeren Siedetemperaturen der Säuren in wesentlich kürzerer Zeit vollständig bis zur Trockne eingeeengt werden, wobei die Restacidität des Rückstandes stark vermindert wurde. Als Folge davon konnten mit jedem Graphitrohr zwischen 80 und 100 Bestimmungen ohne Einbußen in der Reproduzierbarkeit der Meßwerte durchgeführt werden. Die Ergebnisse zeigt Tab. 3.2 .

Da besonders die Chloride einiger Elemente schon bei relativ niedrigen Temperaturen flüchtig sind (64,65), Cl^- aber als Reaktionsprodukt der Perchlorsäure entsteht, war es notwendig, zur Prüfung auf eventuelle Elementverluste durch Verflüchtigung einen Aufschluß einzusetzen, der ohne chlorhaltige Reagenzien auskommt.

Gemisch aus Salpetersäure und Schwefelsäure als Aufschlußmittel

Für eine vollständige Mineralisierung und um die Bildung explosiver Produkte zu vermeiden, muß das Probenmaterial in diesem Aufschlußmedium zuerst in heißer Schwefelsäure "verkokt" werden, bevor die organischen Restbestandteile mit konzentrierter Salpetersäure oxidiert werden können (66). Hierzu wurde das mit bidest. Wasser vollständig durchweichte Probenmaterial tropfenweise mit insgesamt 3.0 ml 98%iger H_2SO_4 versetzt und die Suspension langsam erwärmt. Nachdem das Wasser vollständig entfernt war, konnte problemlos bis zum Sieden erhitzt werden. Das Probenmaterial löste sich dabei unter Bildung einer schwarzen, leicht schäumenden, sirupartigen Masse; nach einiger Zeit entwichen dichte SO_3 -Nebel. Tropfenweise wurden insgesamt 3.0 ml 65%ige HNO_3 in die heiße schwefelsaure Aufschlußlösung gegeben; dabei reagierte das Probenmaterial an der Eintropfstelle wegen der starken Oxidationswirkung äußerst heftig. Häufig traten Siedeverzüge auf, wenn die Schwefelsäure durch die zugegebene Salpetersäure nur überschichtet, nicht aber durchmischt wurde. Nach dem Aufhellen der Lösung wurden nochmals 3.0 ml HNO_3 zugegeben; die farblose, klare Flüssigkeit wurde anschließend bis zur Trockne

eingeeengt. Der Rückstand wurde in verdünnter Salpetersäure aufgenommen und durch AAS analysiert.

Die zur Diskussion stehenden Verfahren für den offenen Aufschluß von Lungengewebsmaterial sind in der nachfolgenden Tab. 3.2 mit den jeweiligen Ergebnissen aus der AAS-Bestimmung der Spurengehalte zusammengestellt.

Element	Aufschlußgemisch $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$		Aufschlußgemisch $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$		Aufschlußgemisch $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$	
	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
Al	77	9	74	7	88	11
Be	0.005	0.001	0.005	0.001	0.005	0.001
Cd	0.5	0.2	0.5	0.1	1.0	0.6
Co	0.13	0.04	0.14	0.04	0.10	0.05
Cr	1.8	0.5	1.3	0.3	1.5	0.4
Cu	11.5	1.4	11.6	1.2	8.7	0.4
Fe	913	79	763	70	723	90
Mn	1.3	0.1	1.3	0.2	1.6	1.1
Ni	1.4	0.2	1.2	0.2	1.1	0.5
Pb	1.0	0.3	1.3	0.1	1.6	0.1

Tab. 3.2 Ergebnisse des offenen Aufschlusses mit Gemischen aus $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$; $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ und $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

Die nach Aufschluß mit den verschiedenen Säuregemischen gemessenen Spurengehalte stimmen recht gut überein. Allein anhand dieser Ergebnisse kann allerdings keine Entscheidung darüber getroffen werden, welche der Aufschlußvarianten vorzuziehen ist. Für die Tauglichkeit einer Aufschlußmethode muß u.a. auch der Aspekt der Blindwertbelastung diskutiert werden. Eine experimentelle Abschätzung von Blindwerten, die

pro Gramm Einwaage aufgrund der Menge und Reinheit der eingesetzten Reagenzien in die Aufschlußlösung eingeschleppt werden, ist für einige Elemente in Tab. 3.3 zusammengestellt.

Element	Aufschlußgemisch $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$	Aufschlußgemisch $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$	Aufschlußgemisch $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$
	$\bar{x}$ [ng·g ⁻¹ Tr.G.]	$\bar{x}$ [ng·g ⁻¹ Tr.G.]	$\bar{x}$ [ng·g ⁻¹ Tr.G.]
Cd	22	42	8
Cr	32	36	30
Cu	36	62	38
Mn	16	20	22
Pb	62	100	42

Tab. 3.3 Reagenzienblindwerte beim Einsatz verschiedener Säuregemische für einen offenen Aufschluß

Der Vergleich der durch die verschiedenen Aufschlußmethoden verursachten Reagenzienblindwerte zeigt, daß die Kontamination des Aufschlusses mit HNO_3 und H_2SO_4 am höchsten sind. Es wurden vor allem erhöhte Werte für Cadmium und Blei gemessen (bis zu 10% der Eigengehalte im Lungengewebe), die trotz des Einsatzes destillierter Schwefelsäure nicht vermieden werden konnten: Durch die hohe Siedetemperatur der Schwefelsäure werden offensichtlich während der "sub-boiling-distillation" Verunreinigungen in das Destillat mit eingeschleppt. Setzt man eine geringere Menge an Schwefelsäure ein - wie beim Aufschluß mit dem Gemisch aus HNO_3 , HClO_4 und H_2SO_4 - so wird auch die Blindwertbelastung verringert. Der Aufschluß mit $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ lieferte die niedrigsten Blindwerte, da Salpetersäure leicht durch "sub-boiling-distillation"

aufzureinigen ist, und Perchlorsäure in hoher Reinheit zur Verfügung stand (HClO_4 suprapur, Merck, Darmstadt).

Ziel der beschriebenen Untersuchungen war es, zunächst unter den offenen Aufschlüssen ein Verfahren zu finden, das mit möglichst geringem Zeitaufwand (Probenvorbereitung, Aufschlußdauer) zu vollständig mineralisierten Proben führt. Es sollte einfach und problemlos zu handhaben sein und Meßlösungen liefern, die für die sich anschließende AAS-Bestimmung der Spuren geeignet sind. Der $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ -Aufschluß eignet sich in dieser Form nicht für Routineuntersuchungen, da er in der Durchführung schwierig ist, und Probenverluste oft nicht auszuschließen sind. Darüber hinaus ist es nicht möglich, für diese Aufschlußmethode eine für Lungengewebe allgemeingültige Arbeitsvorschrift zu erstellen, da der Säureverbrauch je nach dem individuellen Oxidationsverhalten der Proben sehr unterschiedlich ausfallen kann. Der Aufschluß mit $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ ist in der Durchführung bei weitem nicht so kompliziert wie der oben angesprochene Aufschluß mit $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; wegen der hohen Siedetemperatur der Schwefelsäure ist die Aufschlußzeit jedoch sehr lang, und der Rückstand enthält noch merkliche Reste an Schwefelsäure, die die anschließende Messung erheblich behindern können.

Nach den vorliegenden Erkenntnissen erfüllt der Aufschluß mit $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ die geforderten Bedingungen am besten. In weiteren Untersuchungen wurde dieser Aufschluß mit artfremden Aufschlußmethoden verglichen und weiterhin auf seine Eignung überprüft.

3.2.1.2. Aufschluß im geschlossenen System

Das Problem möglicher Substanzverluste bei manchen Elementen durch Verflüchtigung wurde bereits erwähnt. Die im Vergleich durchgeführten offenen Aufschlüsse konnten Spurenverluste bisher allerdings nicht belegen (Tab. 3.2). Um diesen Befund weiter abzusichern, wurde das gleiche Probenmaterial zur Kontrolle zusätzlich einem Druckaufschluß unterworfen.

Der Carius-Aufschluß (67,68) zählt zu den ältesten Beispielen für einen Aufschluß im geschlossenen System; in neuerer Zeit ist eine Vielzahl von Druckaufschlußgeräten mit zahlreichen Variationen in Größe und Ausführung entwickelt worden (69-74). Allgemein zeichnen sich Druckaufschlüsse gegenüber offenen Aufschlüssen durch eine geringere Blindwertbelastung aus: Zum einen kann während des Aufschlusses kein Stoffaustausch zwischen Reaktionsraum und Umgebung stattfinden, zum anderen werden nur kleine Mengen an Aufschlußreagenzien - im allgemeinen HNO_3 - benötigt. Der Druckaufschluß verlangt eine sorgfältige Abstimmung von Probeneinwaagen und Säuremengen auf das Gefäßvolumen, da viele organische Verbindungen sehr heftig mit Salpetersäure reagieren, wobei die Reaktionsgase aus dem Druckgefäß "abblasen". Ist dies der Fall, so können die nach außen entweichenden Gase flüchtige Elemente oder Verbindungen mitreißen, was - analog zum offenen Aufschluß - zu Verlusten führt.

Als Reaktionsgefäß wird vor allem Polytetrafluorethylen (PTFE) verwendet, welches jedoch bei Temperaturen $>170^\circ\text{C}$ und hohem Druck (≥ 50 bar) durch sein Fließverhalten eine nur ungenügende Formbeständigkeit besitzt. Außerdem wird PTFE bei

wiederholtem Gebrauch durch aggressive Säuren angegriffen: Die PTFE-Oberfläche des Reaktionsraumes wird porös; gelegentlich werden "Nester" mit einpolymerisierten Verunreinigungen freigelegt, aus denen während des Aufschlußprozesses Spurenelemente herausgelöst werden können, die zu hohen und unreproduzierbaren Blindwerten führen. Resistenter ist dagegen Glaskohlenstoff (52), der für eine schnellere und vollständigere Veraschung bei Aufschlußtemperaturen bis zu 300°C und hohem Druck eingesetzt werden kann. Höhere Temperaturen sind bei der Mineralisierung organischer Probenmaterialien von Vorteil, da das Oxidationspotential der Salpetersäure ansteigt und sehr reaktionsfähige Zwischenprodukte gebildet werden. Durch erhöhte Temperatur und Druck wird der Aufschluß beschleunigt, so daß sich die Aufschlußzeit gegenüber der Dauer eines offenen Aufschlusses meist erheblich verkürzt. Sie liegt in der Regel bei 30 min für leicht oxidierbare Substanzen, kann bei schwer aufzuschließenden Probenmaterialien aber auch mehrere Stunden in Anspruch nehmen.

In Abb. 3.3 ist das für die eigenen Versuche eingesetzte Aufschlußsystem "Prawol" * skizziert. Es besteht aus einem PTFE-Aufschlußgefäß, das von einem Edelstahlmantel umschlossen und durch ein Sicherheitssystem (Abblasventil, Berstscheibe) vor zu hohem Druck geschützt ist (75). Das Aufschlußgefäß wird in einem passenden Metallblock aus Aluminium aufgeheizt (Kontrolle über Kontaktthermometer).

* Vertrieb Fleischhacker KG, Schwerte

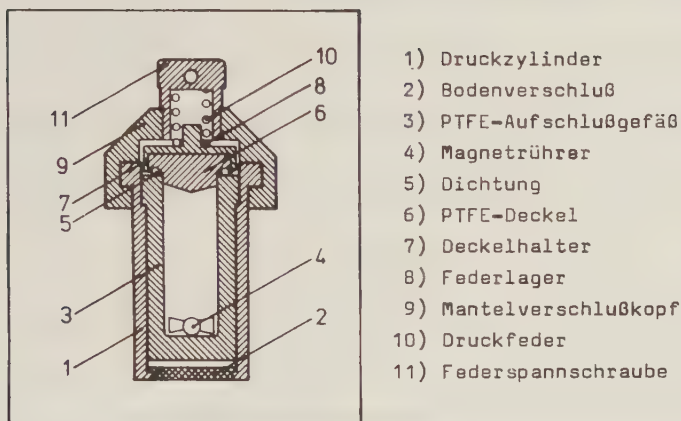


Abb. 3.3 Aufschlußsystem "Prawol"

Für die Untersuchungen wurden jeweils 100 mg gefriergetrocknetes, homogenisiertes Lungengewebspulver in die sorgfältig gereinigten PTFE-Gefäße eingewogen. Die Proben wurden mit 1,0 ml bidest. Wasser aufgeschlämmt, wobei darauf zu achten war, daß auch das an den hohen Wandungen der Aufschlußgefäße anhaftende Material befeuchtet wurde. Nach Zusatz von 0,1 ml 65%iger HNO_3 ließ man das Probenmaterial im kalten Zustand vorreagieren, versetzte nach abgeklungener Reaktion mit 0,5 ml 65%iger HNO_3 und rauchte diese Suspension in dem offenen Reaktionsgefäß auf einer Heizplatte bis fast zur Trockne ab. Dieser Rückstand wurde mit weiteren 0,5 ml 65%iger HNO_3 versetzt und in 2 h bei 150°C und unter Rühren aufgeschlossen. Die gelb gefärbte Aufschlußlösung wurde mit bidest. Wasser zu 1,0 ml ergänzt; in diesem Spurenkonzentrat wurden die Elemente atomabsorptionsspektrometrisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.4 aufgeführt und den Resultaten der anderen Aufschlußmethoden gegenübergestellt.

3.2.2. Verbrennung im Sauerstoffstrom

In der Literatur findet man verschiedene Methoden zum vollständigen Aufschluß von Biomaterialien durch Verbrennung im Sauerstoffstrom (76-79). Stellvertretend für diese Methoden wurde eine Trockenveraschung des Biomaterials im "Trace-O-Mat" * durchgeführt (79). Bei dieser Methode wird die Probe in einer Apparatur aus Quarzglas nach Zündung mit einem IR-Strahler im Sauerstoffstrom verbrannt. In einem über dem Reaktionsraum angeordneten und mit flüssigem Stickstoff gefüllten Kühlsystem werden die flüchtigen Elementspuren zusammen mit den Verbrennungsprodukten der organischen Bestandteile kondensiert. Ist der Verbrennungsvorgang abgeschlossen, so wird der Stickstoff abdestilliert und das Kühlsystem wieder auf Raumtemperatur aufgeheizt. Die Verbrennungsrückstände können dann unter Rückfluß in Salpetersäure überführt und gelöst werden.

Für die Überprüfung der Schwermetallgehalte in dem bereits mit verschiedenen Methoden analysierten Lungengewebepulver wurden jeweils 200 mg Probenmaterial und 200 mg Cellulose sorgfältig miteinander vermischt und zu einer festen Tablette verpreßt. Die Tablette wurde mit Hilfe einer Quarzhalterung in den Reaktionsraum des Trace-O-Mat gebracht und im Sauerstoffstrom verbrannt. Sowohl der Rückstand als auch die am Kühlsystem kondensierten Probenbestandteile wurden in 2.0 ml 65%iger HNO_3 unter Rückfluß gelöst. Die farblose klare Aufschlußlösung wurde anschließend auf 5.0 ml mit bidest. Wasser aufgefüllt. Die AAS-Bestimmung der Elemente erbrachte die in Tab. 3.4 aufgeführten Gehalte.

* Kürner, Rosenheim

3.2.3. Vergleich und Bewertung der angewandten Aufschlußmethoden

Die nach Einsatz verschiedenartiger Aufschlußmethoden (Kap. 3.2.1 und 3.2.2) für das ausgewählte Lungengewebe ermittelten Elementgehalte sind in der folgenden Tab. 3.4 zusammenfassend dargestellt.

Element	offener Aufschluß (HNO ₃ /HClO ₄)		Druckaufschluß (HNO ₃)		Trace-O-Mat (O ₂)	
	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
Al	74	7	68	13	92	10
Be	0,005	0,001	0,004	0,001	0,006	0,001
Cd	0,5	0,1	0,5	0,1	0,5	0,1
Co	0,14	0,04	0,11	0,04	0,12	0,02
Cr	1,3	0,3	1,2	0,3	1,6	0,1
Cu	11,6	1,2	10,4	1,4	10,4	0,8
Fe	763	70	827	55	755	35
Mn	1,3	0,2	1,2	0,3	1,3	0,3
Ni	1,2	0,2	1,2	0,2	1,3	0,4
Pb	1,3	0,1	1,3	0,4	1,4	0,2

Tab. 3.4 Gemessene Elementgehalte eines Lungengewebes nach Aufschluß mit verschiedenen Methoden

Mit den in Tab. 3.4 gezeigten Ergebnissen ist eine abschließende Bewertung der Anwendbarkeit der verschiedenen Aufschlußmethoden auf das vorliegende Analysenproblem dieser Arbeit möglich: Sowohl der offene Aufschluß mit HNO₃/HClO₄ als auch der Druckaufschluß mit HNO₃ und die Verbrennung im Trace-O-Mat führen zu praktisch gleichen Elementgehalten. Es ist ersichtlich, daß auch beim offenen Aufschluß merkliche Element-

verluste nicht entstehen; daher sind die untersuchten Aufschlußmethoden bezüglich ihrer Ergebnisse als gleichwertig anzusehen. Als Kriterium für die Auswahl eines der Aufschlußverfahren waren im Rahmen dieser Arbeit also ausschließlich praktische Gesichtspunkte maßgebend. Vergleicht man die drei Methoden bezüglich ihrer Handhabbarkeit und Anwendungsmöglichkeiten, so sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Probenpräparation

Das zu analysierende Probenmaterial (oftmals Operationsgut) ist meist ein kleines, in Formalin gebettetes Gewebestück, das nach der Gefriertrocknung selten mehr als 1 g Trockengewicht besitzt. Für einen Trace-O-Mat-Aufschluß muß dieses Material gemahlen, mit Cellulose vermischt und zu einer Tablette verpreßt werden. Materialverluste und eine erhöhte Kontaminationsgefahr sind dabei nicht auszuschließen. Sowohl der Druckaufschluß als auch der offene Aufschluß kommen ohne diesen zusätzlichen Schritt der Probenvorbereitung aus, da gefriergetrocknete Gewebestücke unzerkleinert eingesetzt werden können.

Probeneinwaage

Beim Druckaufschluß und beim Aufschluß im Trace-O-Mat sollten nicht mehr als 200 mg gefriergetrocknetes Lungengewebe eingesetzt werden; der offene Aufschluß kann dagegen unter Arbeitsbedingungen durchgeführt werden, die 0.5 bis 1.0 g Probeneinwaage erlauben. Durch diese erhöhte Einwaage gewinnt die Analyse der möglicherweise inhomogen verteilten Schwermetalle an Sicherheit. Mehr als 1 g Trockengut sollte allerdings auch hier nicht eingesetzt werden, da durch den erhöhten Bedarf an HClO_4

das Risiko einer explosionsartig verlaufenden Reaktion vergrößert wird.

Blindwertbelastung durch Gefäßmaterialien

Während die Quarz-Becher und -Uhrgläser des offenen Aufschlusses zur Reinigung mit konzentrierter Salpetersäure mehrere Stunden ausgedämpft werden können, dürfen die PTFE-Einsätze der Druckaufschlußsysteme wegen ihrer Materialempfindlichkeit nur mit Salzsäure gereinigt werden. Die innerhalb des Trace-O-Mat fest installierte Quarzapparatur wird normalerweise nur mit bidest. Wasser durchgespült und mit dest. Aceton getrocknet; ein gründliches Reinigen des Reaktionsraumes (z.B. unter Rückfluß mit HNO_3) ist aufwendig und zeitintensiv und wird durch die verwinkelte Geometrie des Probenraumes erschwert. Wesentlich einfacher ist die Reinigung der für den offenen Aufschluß bestimmten Quarzgefäße in der Ausdämpfapparatur (Abb. 3.2) - dies kann auch ohne Aufsicht über Nacht im Abzug geschehen. Auf diese Weise können 20-30 Bechergläser gleichzeitig gereinigt werden.

Aufschlußdauer

Für einen Druckaufschluß mit HNO_3 oder für einen Aufschluß im Trace-O-Mat benötigt man einschließlich der Probenvorbereitung etwa 2-3 Stunden; der offene Aufschluß dauert normalerweise zwischen 5 und 6 Stunden. Der entscheidende Vorteil beim offenen Aufschluß liegt trotz seiner längeren Aufschlußzeit darin, daß sehr viele Proben gleichzeitig aufgeschlossen werden können. Bei den zwei anderen zur Diskussion stehenden Methoden dagegen müssen die Proben - je nach Anzahl der zur Verfügung stehenden teuren Geräte - nacheinander aufgeschlossen werden. Unter Umständen stehen Aufschlußlösungen so mehrere Tage, bevor

sie innerhalb der Reihenuntersuchung gemeinsam analysiert werden können. Kontamination und Elementverluste durch Adsorption an den Gefäßwandungen sind dann nicht mehr auszuschließen.

Acidität der Aufschlußlösung

Sowohl nach dem Druckaufschluß als auch nach Aufschluß im Trace-O-Mat sind die zu analysierenden Proben in konzentrierter Säure gelöst, was sich besonders bei der AAS-Bestimmung im Graphitrohr ungünstig auf die Messung und auf die Haltbarkeit der Küvetten auswirkt. Die Säuremenge kann zwar durch Abrauchen reduziert werden, doch wirkt dies den eigentlichen Vorteilen eines Aufschlusses im geschlossenen System entgegen: Abrauchen erhöht die Gefahr von Spurenverlusten und einer zusätzlichen Kontamination von außen. Durch Verdünnen der Aufschlußlösungen wird die Empfindlichkeit verschlechtert; durch Zusatz eines Puffers steigt die Blindwertbelastung, und der zusätzliche Salzballast kann bei der nachfolgenden AAS-Bestimmung zu Störungen führen.

Günstiger für die Messung verhält sich der offene Aufschluß, wenn die Aufschlußlösungen problemlos bis zur Trockne eingedunstet werden können. Der abgerauchte Kristallrückstand besitzt eine nur noch geringe Restacidität, die durch Aufnehmen zu einer schwach sauren Lösung weiter vermindert wird.

Einsatzmöglichkeiten

Sind umfangreiche Probenserien zu analysieren, so besitzt der offene Aufschluß wesentliche Vorteile. Wichtig dazu ist neben der erforderlichen Zahl an Quarzgeräten das Vorhandensein eines Perchlorsäureabzuges. Bei unregelmäßig anfallenden Einzel-

analysen können Druckaufschlußsysteme oder ein Trace-O-Mat von den Anschaffungskosten her günstiger sein. Vor- und Nachteile der Methoden müssen für jeden Einzelfall diskutiert werden.

Für die vorliegende Arbeit stand ein Perchlorsäure-Aufschlußlabor mit entsprechenden Sicherheitseinrichtungen zur Verfügung. Durch die Anwendung des offenen Aufschlusses mit Perchlorsäure war es möglich, Proben in großer Zahl parallel und unter identischen Bedingungen zu behandeln und zu analysieren. Identisch waren die Probenvorbereitung, Reagenzien, Aufschlußbedingungen und die Standzeiten der Lösungen bis zur Spurenbestimmung. Dies führte zu einer optimalen Gleichbehandlung der Proben innerhalb jeder Serie; die Ergebnisse sind folglich ohne Einschränkungen miteinander vergleichbar. Die Aufschlußmethode erfordert allerdings vom Anwender höchste Sorgfalt und Aufmerksamkeit bei der Durchführung, da der unsachgemäße Umgang mit Perchlorsäure in Verbindung mit organischen Materialien zu heftigen Explosionen führen kann (80,81).

3.3. Untersuchungen zum Perchlorsäureaufschluß

Die Behandlung von Biomaterialien mit Perchlorsäure kann äußerst gefährlich sein. Daher ist es erforderlich, eine dem Analysenproblem angepaßte, detaillierte Arbeitsvorschrift zu erstellen, die einerseits einen vollständigen Aufschluß gewährleistet, andererseits Explosionsgefahren möglichst ausschließt.

3.3.1. Anmerkungen zur praktischen Durchführung

Zur Optimierung der Arbeitsbedingungen wurden verschiedene Parameter des Aufschlußprozesses variiert. Kriterium für die Eignung einer getesteten Aufschlußvariante war das Verhalten

der Probe während des Reaktionsablaufes. Folgende Aspekte waren dabei von Bedeutung:

- a. Verhalten der Proben beim Kontakt mit Säure
- b. Probenverluste
 - durch überschäumende Aufschlußlösungen
 - durch Siedeverzüge während der Aufschlußprozedur
- c. Vollständigkeit des Aufschlusses
 - Färbung der Aufschlußlösung
 - Trübung der Aufschlußlösung
 - Rückstände

zu a) Gibt man konzentrierte Säure unmittelbar auf das gefriergetrocknete organische Material, so kommt es sofort zu einer heftigen Teilumsetzung des Probengutes; dabei sind Materialverluste durch Verspritzen oder starkes Schäumen nicht zu umgehen. Man kann diese Reaktion abschwächen, indem man zuerst stark verdünnte Salpetersäure (1:50) verwendet und die Säurekonzentration der Aufschlußmischung jeweils nach abgeklungener Reaktion durch Zugabe von konzentrierter Säure steigert. Da die Lösevorgänge je nach Art der Probenbestandteile sehr heftig verlaufen können, ist es ratsam, das in der Zusammensetzung unbekannte Probenmaterial zunächst nur mit bidest. Wasser aufzuschlämmen. Anschließend werden die notwendigen Säuremengen portionsweise und unter Beobachtung des Reaktionsverlaufes in die Probensuspension gegeben.

zu b) Aufschlußlösungen mit ungelösten organischen Bestandteilen schäumen während der Vorbehandlung des Probenmaterials mit Salpetersäure leicht über, wenn sie zu rasch aufgeheizt werden; durch die entweichenden Reaktionsgase entsteht eine Schaumschicht, die zusammen mit Anteilen an Probenmaterial aus den Aufschlußgefäßen ausgetrieben wird. Für eine sichere Durch-

Führung des Probenaufschlusses ohne Materialverluste ist es daher erforderlich, die Heizleistung den jeweils zugesetzten Säuremengen genau anzupassen: Erst wenn das gesamte Material mit der Salpetersäure reagiert hat, kann die Temperatur der Heizplatte über den Siedepunkt der Salpetersäure hinaus erhöht werden.

Probenverluste durch Siedeverzüge entstehen vor allem dann, wenn unvollständig gelöstes Material zu lange erwärmt und damit zu weit eingeeengt wird. Man muß stets darauf achten, daß die Lösung "in Bewegung" ist; sind keine Löse- oder Siedevorgänge mehr zu beobachten, so muß die Aufschlußsuspension von der Heizplatte genommen und vor der nächsten Säurezugabe etwas abgekühlt werden. Gibt man die Säure direkt in die heiße Aufschlußlösung, so verkocht ein Teil des Säurezusatzes sofort und bleibt damit ohne Oxidationswirkung auf das Probenmaterial. Insgesamt werden dadurch größere Säuremengen benötigt; dies wiederum wirkt den Bemühungen um eine möglichst geringe Blindwertbelastung entgegen.

zu c) Aus Sicherheitsgründen sollten die teilaufgeschlossenen Proben, bevor das Gemisch aus HNO_3 und HClO_4 zugegeben wird, auf Raumtemperatur abgekühlt sein. Für eine sichere Durchführung des Aufschlusses ist es ferner notwendig, das organische Probenmaterial vor dem Zusatz des $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ -Gemisches zunächst soweit mit HNO_3 vorzubehandeln, daß es bereits überwiegend zerstört ist. Dabei muß man darauf achten, daß keine Materialreste an den Becherglaswandungen unaufgelöst zurückbleiben, die dann unmittelbar von der HClO_4 benetzt werden. Ein sorgfältig durchgeführter "Voraufschluß" mit HNO_3 unter den angegebenen Arbeitsbedingungen gewährleistet die nachfolgende vollständige Reaktion

des Probenmaterials mit $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$. Der HClO_4 -Zusatz ist so gewählt, daß ein Aufschluß von bis zu 1 g gefriergetrocknetem Gewebe problemlos gelingt.

Dabei kann die Vollständigkeit der Reaktion bereits während des Aufschlußprozesses überprüft werden: Proben, in denen die organischen Bestandteile zerstört sind, liefern nach der Oxidation eine farblose, klare Aufschlußlösung, die sich zu einem kristallinen, weißen Rückstand einengen läßt. Hat die vorgegebene Säuremenge für eine vollständige Mineralisierung des Probenmaterials nicht ausgereicht (bei zu großer Probeneinwaage, bei unkontrollierten Säureverlusten), so erhält man eine gelbe Lösung, und es verbleibt nach dem Einengen - je nach Anteil des organischen Restes - ein gelber bzw. brauner Rückstand. Nicht zerstörte Fettanteile führen nach dem Einengen zu einem glasigen, gallertartigen Rückstand. Nimmt man diesen in verdünnter Salpetersäure (65%ige HNO_3 , 1:10 V/V verdünnt mit Wasser) auf, so erhält man eine weißlich getrübbte Lösung. Die genaue Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Aufschlusses ist Anhang A zu entnehmen; eine Übersicht über die wichtigsten Teilschritte gibt das nachfolgende Fließschema (Abb. 3.4).

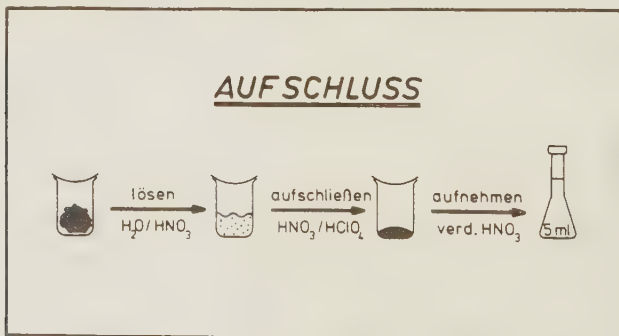


Abb. 3.4 Schematische Darstellung der Teilschritte des NaBaufschlusses

3.3.2. Kontrolle des Aufschlußprozesses

Der durch den Aufschluß verursachte Verlust von Spurenelementen kann aus dem Vergleich von Analysenergebnissen ermittelt werden, die aus zwei Varianten des Eichzusatzverfahrens resultieren: Man analysiert dazu die Spurenkonzentrate zweier Probenserien, wobei jeweils ansteigende Spuren Mengen in einer der Serien bereits den Einwaagen, in der anderen erst den Konzentraten zudotiert werden. Die Ergebnisse liefern getrennt die Spurengehalte der dotierten Proben unter Einschluß bzw. unter Umgehen des Aufschlußprozesses. Das Verfahren besteht aus folgenden Einzelschritten: 7 Einwaagen (etwa 0.5 g) des gefriergetrockneten, pulverisierten und homogenisierten Lungengewebematerials wurden mit ansteigenden Spurengehalten versetzt und unter den optimierten Aufschlußbedingungen (Anhang A) abgeraucht (Aufschlußserie I). Parallel dazu wurde eine Einwaage des Probenmaterials ohne Spurenzusätze aufgeschlossen, erst dann aliquotiert und mit Spuren dotiert (Aufschlußserie II); Probengehalt und Eichzusätze entsprachen dabei denen der Aufschlußserie I. Die resultierenden Eichgeraden I und II der einzelnen Elemente sind in den nachstehenden Abb. 3.5 a-k zusammengestellt. Gleichzeitig mit den Konzentraten wurden matrixfreie Spurenlösungen gemessen (punktierte Geraden E), aus deren Steigungen mögliche Matrixeffekte bei der Analyse der Konzentrate erkannt und die Richtigkeit der Ergebnisse sichergestellt werden konnte.

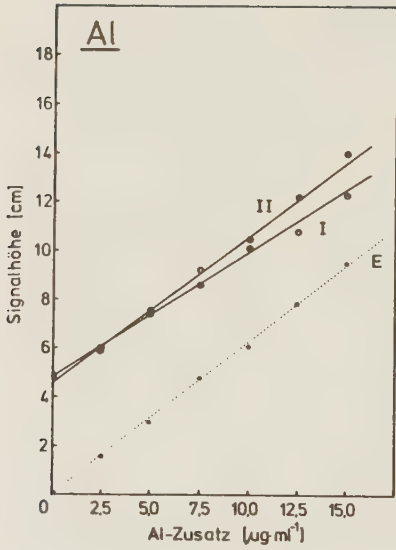


Abb. 3.5 a

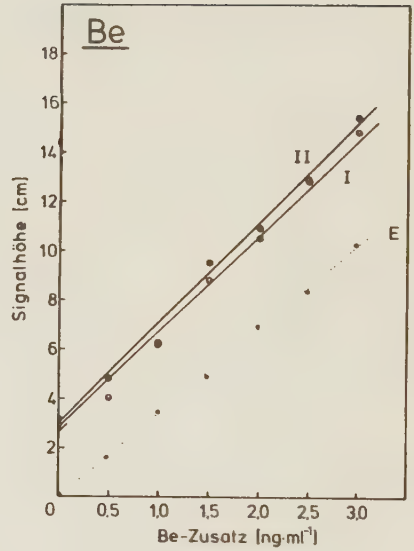


Abb. 3.5 b

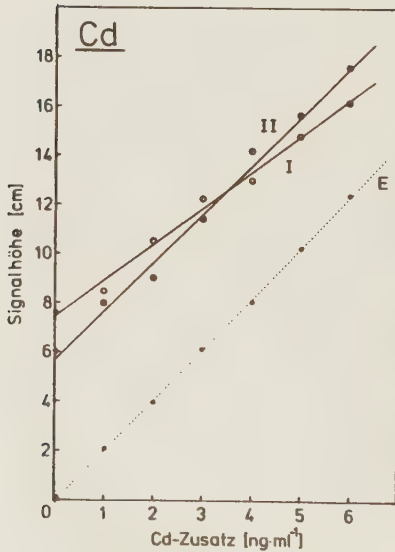


Abb. 3.5 c

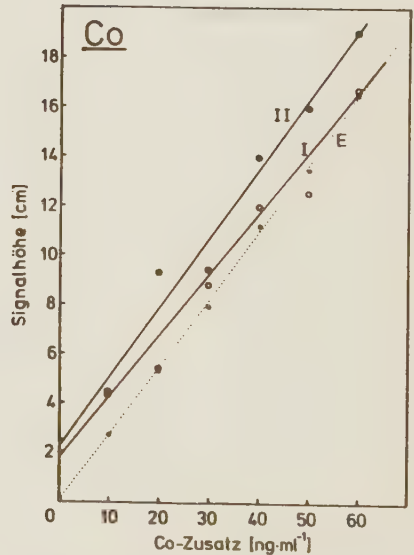


Abb. 3.5 d

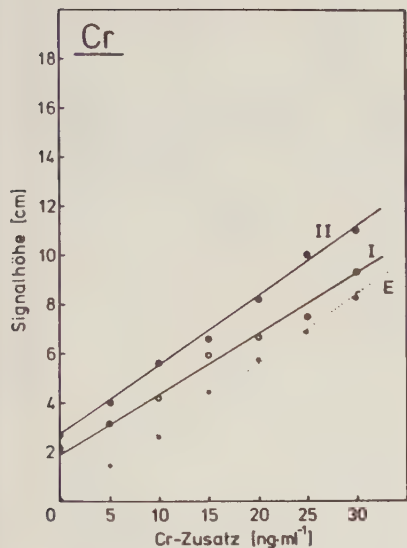


Abb. 3.5 e

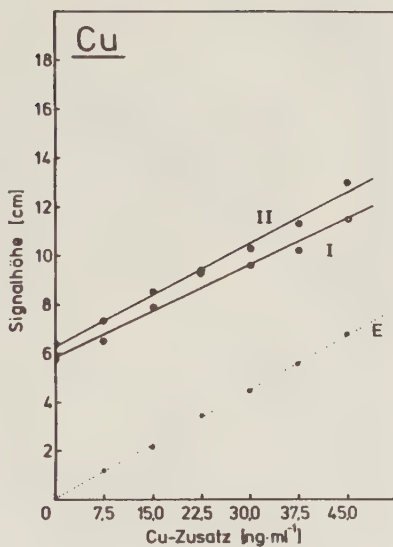


Abb. 3.5 f

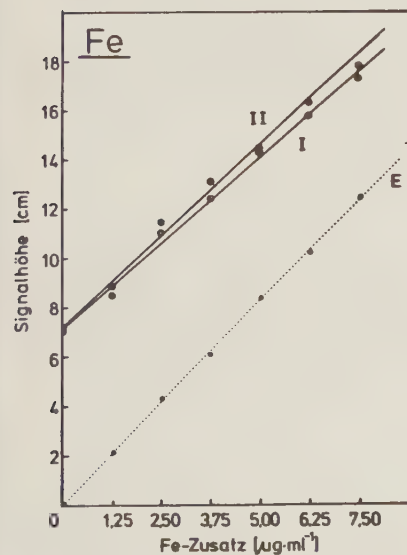


Abb. 3.5 g

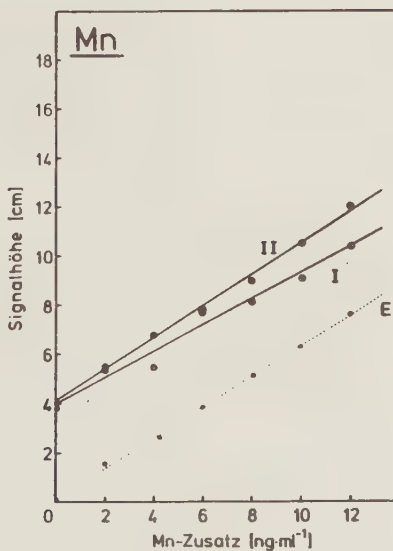


Abb. 3.5 h

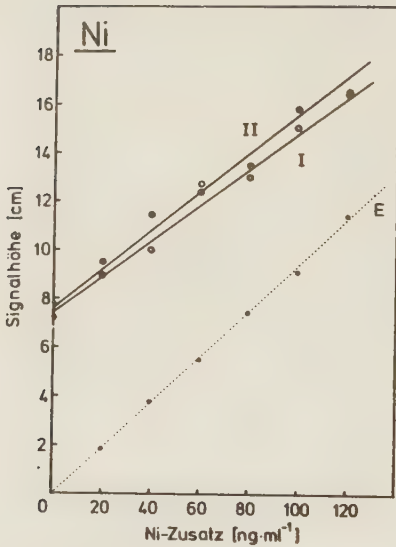


Abb. 3.5 i

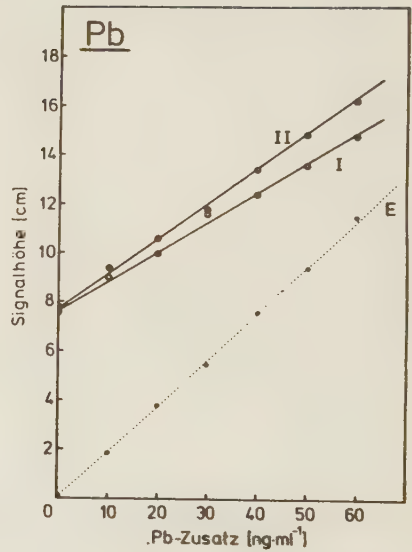


Abb. 3.5 k

Abb. 3.5 a - k Vergleich der Eichgeraden I aufgeschlossener Proben mit denen durch Eichzusätze zu aliquoten Teilen eines Spurenkonzentrates ermittelten Eichgeraden II (... wäßrige, matrixfreie Spurenlösungen E)

Die in den einzelnen Diagrammen dargestellten Eichfunktionen I und II erlauben unter Berücksichtigung der Einwaagen eine Berechnung der Elementgehalte im Probenmaterial. Zusätzlich wurden die Gehalte auch mit Hilfe der aus wäßrigen, matrixfreien Spurenlösungen erstellten Eichfunktionen E bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.5 zusammengestellt.

Element	Eichfunktion I $\times [\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}]$	Eichfunktion II $\times [\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}]$	Eichfunktion E $\times [\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}]$
Al	89	73	85
Be	0.007	0.006	0.006
Cd	1.4	0.6	0.6
Co	0.14	0.12	0.11
Cr	1.2	1.1	1.0
Cu	10.9	9.1	9.6
Fe	1050	1030	960
Mn	1.7	1.3	1.5
Ni	1.2	1.1	0.9
Pb	1.5	1.2	0.5

Tab. 3.5 Berechnete Gehalte unter Verwendung der verschiedenen Eichfunktionen (I, II, E)

Die Daten zeigen, daß die Gehalte aus den Proben der Aufschlußserie I wegen der etwas flacher verlaufenden Eichfunktionen geringfügig höher liegen als die der Serie II. Unvertretbare Spurenverluste können allerdings anhand dieser Ergebnisse nicht belegt werden. Die unterschiedlichen Steigungen der Eichfunktionen zwischen den Aufschlußserien I und II waren nach sorgfältiger Optimierung sämtlicher Bestimmungsparameter der verschiedenen AAS-Techniken (Kap. 4.1.3) vernachlässigbar. Für die Bestimmung von Cadmium, Chrom und Kupfer im Graphitrohr mußten die Aufschlußlösungen 1:20 verdünnt werden, so daß zusätzliche Ungenauigkeiten entstanden. Dies erklärt die unbefriedigende Übereinstimmung der Meßwerte für die Eigengehalte aus den Aufschlußserien I und II. Zusätzlich mag die inhomogene Verteilung

der Elementspuren im Probenmaterial einen Beitrag zu diesen Abweichungen geleistet haben - allerdings gilt letzteres wohl gleichermaßen für alle Elemente. Durch Wahl der Flammen-Technik zur AAS-Bestimmung konnten die hier diskutierten Fehler umgangen werden (siehe Kap. 4.1). Die über matrixfreie Eichlösungen bestimmten Eigengehalte der Proben stimmen wegen der nahezu identischen Steigungen mit denen der Aufschlußserie II gut überein. Soweit Signaldepressionen beobachtet werden, können diese wohl auf das ClO_4^- -Anion zurückgeführt werden. Die für die Serien II und E eingesetzten NO_3^- - und Cl^- -haltigen Lösungen (Eichstamm-Lösungen) liefern - besonders im Graphitrohr - offensichtlich etwas empfindlichere Signale. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit Angaben aus der Literatur (82-84), wonach die Absorptionssignale einiger Elemente abhängig sind von der verwendeten Säure und deren Konzentration. Die hier beschriebenen Effekte, die eine systematische Verfälschung der Meßergebnisse bewirken, konnten für die meisten Elemente bei deren Bestimmung mit Hilfe der Flammen-AAS nach sorgfältiger Optimierung aller Meßparameter umgangen werden (Kap. 4.1.3).

Nicht zufriedenstellend ist die Übereinstimmung der ermittelten Gehalte für Cadmium und Blei. Da die Abweichungen der Meßpunkte von den Eichgeraden für die aufgeschlossenen Proben nur sehr gering sind, ist die Ursache für die unterschiedlich gefundenen Werte vermutlich nicht im Aufschlußprozess begründet. Wie sich später gezeigt hat, liegt der Fehler hierfür bei der nachfolgenden Spurenbestimmung. Diese Probleme werden in Kap. 4.1.2 erneut aufgegriffen und ausführlich diskutiert. Chrom-Verluste, die für den offenen Aufschluß von Biomaterial in der Literatur (85) beschrieben werden, konnten unter den hier gewählten Aufschlußbedingungen nicht bestätigt werden.

4. Spurenbestimmung

Essentielle Spuren erfüllen im Stoffwechsel spezifische biologische Funktionen, die jedoch für einige Elemente noch weitgehend unbekannt sind. Man weiß allerdings, daß eine mangelnde Versorgung zu physiologischen Abnormalitäten im Stoffwechsel führt, die sich erst durch Zufuhr des betreffenden Elementes wieder beseitigen lassen.

Besonders in den letzten Jahren haben die Kenntnisse über die biologische Bedeutung solcher Spurenelemente zugenommen. Solche Informationsprozesse sind eng verknüpft mit der Entwicklung nachweisstarker physikalisch-chemischer Meßverfahren. Nur durch das deutlich verbesserte Nachweisvermögen neu entwickelter Methoden wurde es z.B. möglich, die Normalbereiche vieler Elemente im Biomaterial zu erfassen und sie gegen Fälle einer Belastung abzugrenzen.

4.1. Atomabsorptionsspektrometrie

Zur Bestimmung von Elementspuren in Biomaterialien wird heute in der Regel die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) eingesetzt (35-40,86,87). Etwa 65 verschiedene Elemente sind prinzipiell mit dieser selektiven und empfindlichen Methode bestimmbar, wobei unter sorgfältig aufeinander abgestimmten Arbeitsbedingungen manche Elementspuren bis in den unteren $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich erfaßt werden können. Im folgenden werden die optimierten Meßbedingungen für die Bestimmung von Aluminium, Beryllium, Cadmium, Cobalt, Chrom, Kupfer, Eisen, Mangan, Nickel und Blei aus der in Kap. 3 beschriebenen Aufschlußlösung vorgestellt.

4.1.1. Flammen-AAS

Elemente, die im $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich im Lungengewebe vorhanden sind, können problemlos mit Hilfe der Flammen-AAS bestimmt werden. Dies gilt für Aluminium, Chrom, Kupfer, Eisen und Mangan, wobei Aluminium in der Lachgas/Acetylen-Flamme und die übrigen Elemente in der Luft/Acetylen-Flamme gemessen werden. Voruntersuchungen zeigten, daß die nach dem Eichzusatzverfahren ermittelten Analysenergebnisse in guter Übereinstimmung stehen mit solchen, die mit Hilfe matrixfreier Eichstandardlösungen kalibriert werden. Für Routinemessungen ist die Kalibrierung gegen wäßrige Eichlösungen jedoch günstiger.

Ein gutes Routineverfahren sollte die Analyse einer möglichst großen Anzahl von Aufschlußlösungen unter identischen Meßbedingungen ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit war dies dadurch erschwert, daß die unbekannten Gehalte der zu bestimmenden Spuren im Gewebe der verschiedenen Probanden z.T. um das 10- bis 100-fache variierten. Die Konzentrationen der Eichlösungen mußten deshalb so gewählt werden, daß mit der erstellten Eichfunktion ein möglichst weiter Konzentrationsbereich erfaßt werden konnte, ohne dabei Einbußen in der Qualität der Analysenergebnisse hinnehmen zu müssen. Der Eichumfang für die fünf diskutierten Elemente wurde entsprechend Tab. 4.1 festgelegt, wobei über den Gesamtbereich insgesamt 7 Mischeichlösungen verwendet wurden. Die Anleitungen zur Anfertigung der in Tab. 4.1 aufgeführten Mischeichlösungen sind Anhang B zu entnehmen; die Meßbedingungen für die Flammen-AAS sind in Anhang C zusammengestellt.

Element	Konzentrationsbereich der Eichlösungen [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]
Al	2.5 - 15.0
Cr	0.2 - 1.2
Cu	0.25 - 1.50
Fe	2.0 - 12.0
Mn	0.1 - 0.6

Tab. 4.1 Eichbereiche für die Bestimmung mit der Flammen-AAS

Um den Salzballast der Meßlösungen zu verringern und um Matrixeinflüsse auf die Analysensignale zu minimieren, wurden die Aufschlußproben verdünnt: Die für normal belastete Probanden geltenden Spurengehalte der Aufschlußlösungen lagen in der Regel nach dem Verdünnen (für Al, Cr, Cu und Mn 1:2 Verdünnung $\rightarrow$ Lösung A; für Fe 1:20-Verdünnung $\rightarrow$ Lösung B) in den in Tab. 4.2 angegebenen Bereichen.

Element	Konzentrationsbereich in Meßlösungen normal belasteter Probanden [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]
Al	1 - 10
Cr	0.05 - 0.6
Cu	0.1 - 1.0
Fe	1 - 10
Mn	0.05 - 0.3

Tab. 4.2 Spurengehalte der Aufschlußlösungen normal belasteter Gewebeproben

Die in Tab. 4.2 aufgeführten Gehalte umfassen jeweils zwei Drittel im unteren Bereich des Eichumfanges (Tab. 4.1); durch das obere Drittel sollen die Elementgehalte von Probanden ka-

libriert werden, die aufgrund einer zusätzlichen Staubspeicherung erhöhte Spurengehalte im Lungengewebe aufweisen. Überschreitet bei stark exponierten Probanden der Elementgehalt einer Meßlösung den gewählten Eichbereich, so muß man für die Bestimmung von Aluminium, Chrom, Kupfer und Mangan auf die 1:20 verdünnten Meßlösungen (Lösung B) ausweichen. Sollte der Eisengehalt der Meßlösung B oberhalb von $15 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ liegen, so muß die Lösung B erneut - je nach Bedarf - 1:5 bzw. 1:10 verdünnt werden.

4.1.2. Graphitrohr-AAS

Beryllium, Cadmium, Cobalt, Nickel und Blei sind im Gewebe in so niedriger Konzentration enthalten, daß mit Hilfe der Flammen-AAS eine unmittelbare Bestimmung in den Aufschlußlösungen nicht möglich ist; für diese Elemente ist die nachweisstärkere Graphitrohr-Technik der AAS geeignet. Grundsätzlich besteht auch für die Analyse im Graphitrohr die Möglichkeit, die Signale gegen wäßrige Eichlösungen zu kalibrieren; es gibt jedoch mehrere Gründe, die gegen ein solches Vorhaben sprechen: Verglichen mit der Flammen-AAS ist die Störanfälligkeit der empfindlicheren Graphitrohr-Technik wesentlich größer. Matrixeinflüsse - verursacht z.B. durch variierenden Salzballast in den Aufschlußlösungen der verschiedenen Probenmaterialien - geringfügig schwankende Aciditäten der Aufschlußlösungen sowie Veränderungen des Graphitrohres in der Oberfläche und im elektrischen Widerstand während einer Meßperiode erschweren vergleichende, über einen längeren Zeitraum erfolgende Messungen erheblich. Deshalb ist es ratsam, Analysen im Graphitrohr unter Einsatz der Additionsmethode durchzuführen,

um solche systematischen und meßtechnischen Fehler, die zu falschen Analyseergebnissen führen würden, zu verringern.

Bereits im Zusammenhang mit der Auswahl des Säuregemisches für den offenen Aufschluß (Kap. 3) wurden die Probleme der Acidität von Meßlösungen bei der Messung im Graphitrohr angesprochen. Aber nicht nur die Lebensdauer der Rohre wird durch Säure erheblich verkürzt, auch die Empfindlichkeit der Meßsignale ist in stark sauren Aufschlußlösungen oft deutlich verringert. Die Folge ist, daß Signaldepressionen aufgrund unterschiedlicher Restaciditäten bei Messungen gegen wäßrige Eichlösungen zu nicht erkennbaren, systematischen Fehlern führen (82). Bekannt sind auch Meßwertstreuungen, verursacht durch Reaktion der Aufschlußlösung mit dem Graphitrohr (Bildung thermisch stabiler Verbindungen, Memory-Effekte durch Adsorption usw.) sowie Veränderungen der Rohreigenschaften infolge des Temperatursprungs zwischen den Aufheiz- und Abkühlphasen in jedem Meßzyklus (88,89). Innerhalb größerer Serien von Meßzyklen (100-200 Messungen) nimmt die Empfindlichkeit der Signale im Graphitrohr langsam ab. Dies kann zwar durch das Eichzusatzverfahren weitgehend kompensiert werden; trotzdem sollte man die Rohre bei beginnender Abnahme der Empfindlichkeit auswechseln, da gleichzeitig auch die Reproduzierbarkeit der Messungen leiden kann. Insgesamt muß man bei der Bestimmung von Elementspuren mit Hilfe der Graphitrohr-AAS und bei Anwendung des Eichzusatzverfahrens mit Fehlern zwischen 10 und 15% rechnen.

Zur Untersuchung unbekannter Gewebeproben wurden die in Tab. 4.3 aufgeführten Konzentrationsbereiche gewählt. Aus jeder Aufschlußlösung wurden vier Meßlösungen aliquotiert

(Eigengehalt + 3 Eichzusätze). Da insgesamt 5.0 ml Aufschlußlösung zur Verfügung standen, wurden jeweils 0.4 ml davon mit Eichzusätzen steigender Konzentration versehen und auf 0.5 ml aufgefüllt. Die detaillierte Arbeitsanleitung ist Anhang B zu entnehmen; die Meßbedingungen sind in Anhang C zusammengestellt.

Element	Eichzusätze [$\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$]			
	0	1	2	3
Be	0	1	2	3
Cd	0	2	4	6
Co	0	20	40	60
Ni	0	40	80	120
Pb	0	20	40	60

Tab. 4.3 Eichzusätze für die Bestimmung mit dem Graphitrohr

Liegt der Eigengehalt einer Probe außerhalb des gewählten Arbeitsbereiches, so kann anstelle der Graphitrohr-AAS mit der Flamme gemessen werden. Um diese Möglichkeit bei Routineuntersuchungen offen zu halten, wurden den für die Flammen-AAS erstellten Mischeichlösungen mit definierten Gehalten an Aluminium, Chrom, Kupfer, Eisen und Mangan entsprechende Gehalte auch der übrigen fünf Elemente zugesetzt.

Bei der Bestimmung des relativ leicht flüchtigen Cadmiums ergaben sich meßtechnische Probleme: Die Signale der Eichzusätze erbrachten in keinem Fall die für eine zuverlässige Auswertung erforderliche lineare Funktion (Abb. 4.1). Das eigentliche Problem besteht darin, daß die Reduktion des leichtflüchtigen Cadmiums ohne vorzeitige Verluste soweit hinausgezögert werden muß, daß eine hinreichend hohe Matrixzersetzungs-

temperatur erreicht werden kann. In der Literatur werden Probleme bei der Bestimmung des Cadmiums besonders in organischer Matrix beschrieben (90,91).

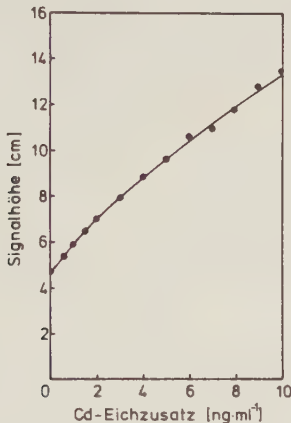


Abb. 4.1 Verlauf der Eichfunktion bei der Bestimmung des Cadmiums im Graphitrohr (Matrix: Aufschlußrückstand von Lungengewebe)

Die folgenden Untersuchungen zur Klärung dieses Sachverhaltes wurden mit dem Standardreferenzmaterial "bovine liver" (NBS, Nr. 1577) mit zertifiziertem Cadmium-Gehalt durchgeführt. Auf diese Weise war es möglich, die Richtigkeit der Analyseergebnisse direkt zu überprüfen. Es zeigte sich, daß nur der aus der Anfangssteigung der gemessenen Eichfunktion berechnete Gehalt zu richtigen Ergebnissen führt. Zur näheren Überprüfung wurden verschiedene Möglichkeiten der Signalerfassung genutzt: Neben den vom Schreiber registrierten Signalhöhen wurden die vom AAS-Spektrometer digital ausgegebenen Absorptionswerte erfaßt. Außerdem wurden die analogen Meßsignale des Photomultipliers mit einem angekoppelten Rechner unmittelbar

verarbeitet. Ein Vergleich zeigte, daß die über den Schreiber erhaltenen Werte am stärksten verfälscht waren, während die Ergebnisse beim Abgriff der Signale am Photomultiplier zu den zertifizierten Daten führten. Offensichtlich entweicht das Cadmium im Atomisierungsschritt der AAS-Bestimmung so schnell aus dem Graphitrohr, daß die Signalamplituden durch die Trägheit des Schreibers sowie durch geräte-interne Dämpfungs- und Glättungsglieder systematisch verringert werden und damit verfälschte Ergebnisse resultieren. Dies ist um so mehr der Fall, je größer die anfallenden Signale sind.

Durch langsames Aufheizen des Graphitrohres im Atomisierungsschritt konnte dieser systematische Fehler zwar weitgehend eliminiert werden, die Resultate blieben (mit etwa 30% Abweichung vom zertifizierten Wert) aber unbefriedigend. Durch Voranreicherung des Cadmiums gelang es, das leicht flüchtige Element so weit zu konzentrieren, daß eine problemlose Bestimmung mit Hilfe der Flammen-AAS möglich wurde (62,92). Die Cadmium-Gehalte konnten dabei durch Kalibrieren mit wäßrigen Eichlösungen gleicher Acidität ermittelt werden. In geringerem Umfange traten Probleme dieser Art auch bei der Bestimmung des Bleis im Graphitrohr auf. Da Blei unter den für Cadmium gewählten Arbeitsbedingungen ebenso angereichert wird, bot es sich an, beide Elemente im selben Arbeitsschritt durch Flammen-AAS zu bestimmen. Trotz der Anreicherung resultiert eine verkürzte Meßzeit: Während zur Analyse von 10 Proben im Graphitrohr unter Anwendung des Eichzusatzverfahrens bei Doppelbestimmungen für ein Element etwa 3 Stunden benötigt werden, ist die Bestimmung von Cadmium und Blei in der Flamme bereits nach etwa 30 Minuten abgeschlossen.

Im Routinebetrieb bedeutet die Anreicherung keinen zusätzlichen Zeitverlust, da die hierfür notwendigen Schritte zur Probenvorbereitung und -aufbereitung parallel zur automatisch ablaufenden Probendosierung und Messung im Graphitrohr durchgeführt werden können. Allenfalls ist eine gelegentliche Kontrolle von Probendosierautomat, Graphitrohr und Untergrundabgleich erforderlich. Die Reproduzierbarkeit der Probendosierung * wurde u.a. von M. STOEPLER et al. (93) untersucht und für gut befunden; durch den erheblichen Zeitgewinn ist der Dosierautomat ein unentbehrliches Instrument bei der Durchführung von Routineuntersuchungen.

4.1.3. Kombiniertes Einsatz der Graphitrohr- und Flammen-Technik der AAS zur routinemäßigen Bestimmung von Elementspuren in Lungengewebsproben

Für die Analyse von Gewebeproben sind folgende (hier verkürzt dargestellte) Arbeitsschritte notwendig:

- Aufschluß des Probenmaterials und Aufnehmen der Proben zu 5,0 ml Lösung (Kap. 3)
- Aliquotieren der Probenlösung
 - a) 4 Aliquote von je 0.4 ml für die Bestimmungen im Graphitrohr (Be, Co, Ni)
 - b) 1 Aliquot von 0.5 ml für die Bestimmungen in der Flamme (Al, Cr, Cu, Fe, Mn)
 - c) 1 Aliquot von 2.5 ml für die Anreicherung (Cd, Pb)

* Dosierautomat AS1, Perkin Elmer, Überlingen

- Vorbereiten der Meßlösungen

- a) Für die Bestimmung im Graphitrohr werden die Aliquote a) mit ansteigenden Gehalten an Eichzusätzen versehen und auf 0.5 ml Gesamtvolumen gebracht.
- b) Für die Bestimmung mit der Flamme wird das Aliquot b) der Probenlösung mit 0.5 ml bidest. Wasser verdünnt (Meßlösung A; 1:2 verdünnt), von dieser Lösung A wird ein aliquoter Teil von 0.1 ml entnommen und mit bidest. Wasser auf 1.0 ml verdünnt (Meßlösung B; 1:20 verdünnt). Für den gesamten Eichumfang werden insgesamt 7 Mischeichlösungen von unterschiedlicher Konzentration angesetzt.
- c) Das Aliquot c) der Aufschlußlösung wird nach dem Einstellen des pH-Wertes mit NH_3 auf etwa pH 2 mit Maskierungsmittel und Komplexbildner versetzt und über ein mit Aktivkohle beschichtetes Filter filtriert. Nach dem Trocknen der Kohle werden die Spuren mit HNO_3 abgelöst; die Suspension wird eingeeengt und zu 0.5 ml aufgenommen. Das erhaltene Spurenkonzentrat wird unter Verwenden wäßriger Eichlösungen von gleicher Acidität analysiert.

- Durchführung der Messungen

Für jede Messung im Graphitrohr benötigt der Dosierautomat jeweils 20 μl . Die Probenlösungen werden in der Reihenfolge ansteigender Konzentrationen jeweils 2mal vermessen. Nach Abschluß der Analyse jeder Probe einschließlich ihrer Eichzusätze wird das Rohr, ohne Lösung einzugeben, ausgeheizt, bevor die nächste Probenserie analysiert wird. Für die Messungen in der Flamme werden jeweils 50 μl injiziert. Dabei wird zunächst die Eichfunktion für das betreffende Element ermittelt (Doppelbestimmungen für jeden Meßpunkt), bevor in Doppelbestimmungen

die Probenlösungen analysiert werden. Nach etwa 10 Proben wird rekali-
briert, um die Empfindlichkeit der Meßsignale zu kontrol-
lieren. Erst dann werden weitere Proben analysiert.

- Auswertung der Meßergebnisse

Die durch Analyse im Graphitrohr nach dem Eichzusatzverfahren
erhaltenen Signalhöhen werden durch lineare Regression ausge-
wertet. Für die Bestimmungen mit der Flamme ist eine Kali-
brierung der Signalhöhen der Proben anhand wäßriger Eichlö-
sungen ausreichend.

Abb. 4.2 stellt den Ablauf der Elementbestimmung in Fließdia-
grammen zusammen.

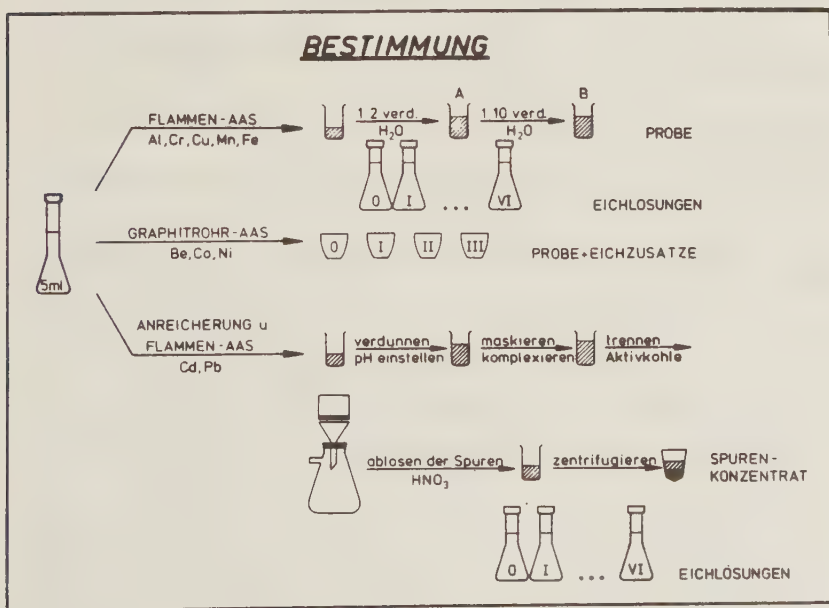


Abb. 4.2 Fließdiagramme der Spurenbestimmung in Lungengewebe

4.1.4. Kontrolle der Richtigkeit von Aufschluß und Bestimmung mit Hilfe eines zertifizierten Standardreferenzmaterials

Jeder spurenanalytische Arbeitsschritt bedarf einer Absicherung durch Kontrollverfahren, um die Richtigkeit der Ergebnisse zu sichern. Dazu kann entweder ein weiteres unabhängiges Bestimmungsverfahren gewählt oder ein Standardreferenzmaterial mit zertifizierten Elementgehalten eingesetzt werden. In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wäre es vorteilhaft gewesen, zur Überprüfung der Richtigkeit des gesamten Verbundverfahrens aus Aufschluß, Anreicherung und Bestimmung ein zertifiziertes Lungengewebsmaterial zur Verfügung zu haben. Leider ist - trotz des hohen Bedarfs besonders im Bereich biologischer Proben - das Angebot an Referenzmaterialien sehr gering, so daß ein Analysenproblem nur ausnahmsweise anhand entsprechender Referenzproben kontrolliert werden kann. Um dennoch die Richtigkeit des Verbundverfahrens - wenn auch mit Hilfe einer andersartig zusammengesetzten biologischen Matrix - möglichst gut zu sichern, wurde der NBS-Standard "bovine liver" (Nr. 1577) analysiert. Da nur 4 der 10 zu untersuchenden Elemente zertifiziert waren, können diese Untersuchungen also nur einen Teilaspekt in der Beurteilung der Richtigkeit des gesamten Analysenverfahrens wiedergeben.

Die aus 12 Probeneinwaagen ermittelten Ergebnisse sind in Tab. 4.4 zusammengestellt: Die Resultate für die unmittelbar in der verdünnten matrixhaltigen Aufschlußlösung bestimmten Elemente Eisen und Kupfer liegen gut im Bereich der zertifizierten Gehalte. Die Anreicherung der Cadmium- und Blei-Spuren an Aktivkohle mit Diethyl-0,0-dithiophosphorsäure (Ammoniumsalz) ver-

läuft quantitativ; die Übereinstimmenden Analysenergebnisse belegen die Richtigkeit des Verbundverfahrens.

Element	zertifiziert		gefunden	
	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
Cd	0,27	0,04	0,28	0,02
Cu	193	10	178	6
Fe	270	20	255	5
Pb	0,34	0,08	0,33	0,02

Tab. 4.4 Resultate der Analyse des NBS-Standardreferenzmaterials "bovine liver" (Nr. 1577)

4.1.5. Bestimmung der Nachweisgrenzen für Aufschluß- und Bestimmungsverfahren

Die Qualität eines spurenanalytischen Verbundverfahrens wird in hohem Maße durch seine Nachweisgrenzen bestimmt. Nach H. KAISER und H. SPECKER (94-96) erhält man den Meßwert an der Nachweisgrenze $\underline{x}$ aus dem mittleren Blindwert $\bar{x}_{\text{Bl}}$ und dem dreifachen Wert der Standardabweichung der Blindwerte s_{Bl} :

$$\underline{x} = \bar{x}_{\text{Bl}} + 3 s_{\text{Bl}}$$

Zur Ermittlung der erforderlichen Daten benötigt man ein Probenmaterial, das in Art und Zusammensetzung den "echten" Proben so weit entspricht, daß lediglich das für die Bestimmung von $\underline{x}$ jeweils interessierende Element fehlt. Dieses Material muß in mindestens 20 Parallelversuchen der vollständigen Arbeitsvorschrift unterworfen werden. Weicht man von diesen Forderungen in der Wahl des Probenmaterials oder bei den Parametern des Analysenverfahrens ab, so resultiert ein mehr oder weniger gro-

ber Schätzwert für die Nachweisgrenze. Unter diesem Gesichtspunkt können auch die in Tab. 4.5 aufgeführten Werte nur als grobe Schätzwerte der tatsächlichen Nachweisgrenzen angesehen werden, da zu deren Ermittlung lediglich das der Analyse zugrunde liegende Analysenverfahren mit allen erforderlichen Reagenzien aber unter Ausschluß des Probenmaterials abgelaufen ist. Die Nachweisgrenze stützt sich also nur auf die Reagenzienblindwerte und auf den apparatebedingten Störpegel. Für die Erfassung dieser Schätzwerte wurden 12 "Proben" aus je 5.0 ml bidest. Wasser und 3.0 ml 65%iger HNO_3 eingeengt, mit einem Gemisch aus 2.0 ml 65%iger HNO_3 und 1.0 ml 70%iger HClO_4 bis zur Trockne abgeraucht und unter den Bedingungen der Arbeitsvorschrift (Kap. 4.1.3) der kombinierten Spurenbestimmung mit Graphitrohr und Flamme zugeführt.

Unter Berücksichtigung aller Verdünnungsschritte wurden aus den Meßwertstreuungen ($3 s_{Bl}$) anhand der Eichfunktionen die zugehörigen Spuren Mengen an der Nachweisgrenze ermittelt und diese auf 1.0 g Trockeneinwaage an Lungengewebe bezogen. Diese Werte sind den jeweils kleinsten im Probenmaterial tatsächlich bestimmten Elementgehalten gegenübergestellt, um eine Abschätzung der Relationen zwischen den Nachweisgrenzen des Verfahrens und den niedrigsten vorkommenden Gehalten zu ermöglichen.

Element	Schätzwerte der Nachweisgrenzen (3s) [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	Kleinster im Lungengewebe gefundener Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]
Al	1.4	22.4
Be	0.0005	0.001
Cd	0.01	0.1
Co	0.02	0.1
Cr	0.1	0.2
Cu	0.05	2.9
Fe	3	193
Mn	0.07	0.4
Ni	0.1	0.3
Pb	0.2	0.2

Tab. 4.5 Gegenüberstellung der Schätzwerte für die Nachweisgrenze und der kleinsten im Lungengewebe gefundenen Elementgehalte

4.1.6. Kontrolle der Richtigkeit der AAS-Bestimmung

Zur Überprüfung der Richtigkeit des Bestimmungsschrittes wurden dieselben Aufschlußlösungen von 7 verschiedenen Probenmaterialien - soweit möglich - parallel mit der Flammen-AAS und mit der Graphitrohr-AAS analysiert. Dazu wurden die Aufschlußlösungen der üblicherweise mit der Flamme zu analysierenden Elemente (Al, Cr, Cu, Fe, Mn) so weit verdünnt, daß deren Bestimmung nach dem Eichzusatzverfahren im Graphitrohr möglich wurde. Umgekehrt wurden zur Analyse von Cobalt und Nickel so hohe Probeneinwaagen gewählt (mehrere aufgeschlossene Probenrückstände wurden in einer Lösung zu 5.0 ml aufgenommen), daß die Elementkonzentrationen für die AAS-Bestimmung in der Flamme

ausreichen. Lediglich Beryllium war mit Hilfe der Flammen-AAS nicht bestimmbar, da das Probenmaterial nur wenige $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$ enthält. Eine Anreicherungsmöglichkeit für $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ -Spuren Beryllium neben $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ -Gehalten an Eisen und an zahlreichen anderen Elementen ist in der Literatur nicht bekannt. Für den Vergleich wurden von jedem der 7 ausgewählten Probenmaterialien verschiedener Zusammensetzung je 6 Einwaagen getrennt aufgeschlossen und analysiert. Die Einzelergebnisse sind in Tab. 4,6 a-i zusammengestellt. Für Cadmium und Blei sind hierbei die durch Direktbestimmung in den Aufschlußlösungen mit Hilfe der Graphitrohr-AAS erhaltenen Werte denen aus der Bestimmung durch Flammen-AAS nach Anreicherung gegenübergestellt. Die hohen Gehalte an Eisen wurden auf jeweils drei signifikante Ziffern gerundet (siehe auch Anhang H).

Die z.T. hohen Differenzen in den Gehalten der Elemente, die normalerweise mit der Flamme bestimmt werden, gehen vermutlich überwiegend auf die zahlreichen für die Bestimmung im Graphitrohr notwendigen Verdünnungsschritte zurück.

a)

Element: Al	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	187	79	240	43
2	99	33	89	27
3	195	49	209	28
4	134	21	165	10
5	59	15	64	9
6	28	16	42	11
7	414	272	612	188

b)

Element: Cd	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
1	0.20	0.03	0.20	0.01
2	3.5	0.8	2.2	0.1
3	3.5	0.3	2.1	0.1
4	0.6	0.1	0.31	0.02
5	0.30	0.03	0.20	0.01
6	1.3	0.2	0.8	0.1
7	1.9	0.1	1.1	0.1

c)

Element: Co	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
1	0.3	0.2	0.4	0.1
2	0.11	0.01	0.12	0.04
3	0.8	0.3	0.7	0.2
4	0.02	0.01	0.04	0.02
5	0.10	0.02	0.11	0.02
6	0.13	0.02	0.12	0.02
7	0.4	0.1	0.4	0.1

d)

Element: Cr	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
1	2.6	0.2	2.5	0.3
2	11.2	5.1	8.7	4.5
3	391	60	279	45
4	2.3	0.3	2.1	0.2
5	1.5	0.3	1.2	0.2
6	2.7	0.8	1.9	0.4
7	2.3	0.8	2.0	0.8

e)

Element: Cu	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	11.5	0.7	9.3	0.2
2	16.9	0.7	13.7	1.6
3	32.0	6.0	20.8	1.2
4	6.9	0.2	5.7	0.3
5	7.1	1.3	5.7	0.6
6	8.2	1.4	6.7	1.2
7	11.2	4.3	9.7	3.4

f)

Element: Fe	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	959	138	926	90
2	918	228	881	176
3	27700	5030	24900	1820
4	1020	137	1020	124
5	654	111	601	89
6	3470	377	3490	176
7	915	92	904	81

g)

Element: Mn	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	1.1	0.1	1.1	0.1
2	2.4	0.2	2.1	0.1
3	381	72	353	50
4	0.8	0.1	0.8	0.1
5	0.6	0.1	0.6	0.1
6	0.7	0.1	0.7	0.1
7	3.7	0.4	3.3	0.5

h)

Element: Ni	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	1.1	0.5	0.7	0.1
2	1.4	0.4	1.3	0.3
3	74.8	14.1	57.5	8.9
4	0.3	0.2	0.3	0.1
5	0.3	0.1	0.3	0.1
6	0.7	0.2	0.7	0.2
7	1.0	0.5	1.3	0.2

i)

Element: Pb	Graphitrohr-AAS		Flammen-AAS	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	0.6	0.1	0.5	0.1
2	1.6	0.3	1.1	0.1
3	4.9	0.8	3.4	0.2
4	20.5	4.3	12.7	0.8
5	0.9	0.1	0.7	0.1
6	1.5	0.1	1.2	0.1
7	1.2	0.2	0.9	0.1

Tab. 4.6 Gegenüberstellung der mittels Graphitrohr-AAS bzw. Flammen-AAS erhaltenen Spurengehalte in Proben von Lungengewebe

Die Gegenüberstellungen der Tab. 4.6 zeigt, daß die nach beiden Bestimmungsvarianten gewonnenen Elementgehalte im wesentlichen übereinstimmen. Nur für Cadmium und Blei werden aufgrund der

bereits erwähnten systematischen Fehler der Auswertung bei der Graphitrohr-AAS z.T. deutlich höhere Gehalte gefunden. Dies steht im Einklang mit den Ausführungen in Kap. 4.1.3 und 4.1.4, wo dieses Problem bereits ausführlich diskutiert wurde. Die nach Anreicherung in der Flamme bestimmten Gehalte sind als "richtige Werte" anzusehen. Aufgrund nicht kompensierbarer unspezifischer Untergrundanteile (vermutlich Streulicht) liegen die mit der Graphitrohr-AAS bestimmten Kupfer- und Chrom-Gehalte geringfügig höher als die der entsprechenden Flammen-Analyse.

4.2. Plasmaemissionsspektrometrie

Für die rationelle Analyse gleichartiger Proben in großen Serien sind Simultanverfahren besonders gut geeignet. Mit Hilfe der Emissionsspektrometrie können mehr als 40 Elemente gleichzeitig erfaßt werden. Bei vielen Elementen ist das Nachweisvermögen jedoch schlechter als das der sequentiellen Ofen-AAS. Unter den spektrochemischen Lichtquellen, die zur Lösungsanalyse eingesetzt werden können, hat sich in den letzten Jahren vor allem das induktiv gekoppelte Plasma (ICP) durchgesetzt (97-102).

Das Meßprinzip läßt sich kurz skizzieren: Argon wird durch ein Quarzrohrsystem geleitet, an dessen Ende mit Hilfe einer Spule hochfrequente Spannung von hoher Leistung eingekoppelt wird. Nach kurzzeitiger Zündung und Ionisation des Gases entsteht eine Plasmafackel mit Temperaturen zwischen 6000 und 8000 K. Über ein Trägergas (Argon) wird das aus der Probelösung erzeugte Aerosol in den Plasmakern geleitet, wo die Probe atomisiert bzw. ionisiert und zur Emission angeregt wird. Die Strahlung wird spektrochemisch analysiert.

Für die Untersuchungen dieser Arbeit wurde ein Argon/Stickstoff-ICP verwendet, bei dem Stickstoff als Kühlgas und Argon als Plasma- und Trägergas dienen. Da das aufgrund seiner relativ geringen spektralen Auflösung schlechte Nachweisvermögen des verfügbaren Simultanspektrometers die gemeinsame Bestimmung nur der in höherer Konzentration im Gewebe vorhandenen Elemente Aluminium, Eisen und Kupfer zuließ, wurde für die anderen durch ICP bestimmbaren Spuren eine sequentielle Meßanordnung höherer Auflösung eingesetzt. Beryllium konnte wegen seiner geringen Konzentration mit dem ICP nicht erfaßt werden. Auch die Bestimmung des Cobalts im $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich war neben $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ -Gehalten an Eisen wegen der spektralen Koinzidenz der Nachweislinien nicht möglich. Je 6 Proben von insgesamt 7 verschiedenen Probenmaterialien wurden getrennt aufgeschlossen und zunächst mit Hilfe der kombinierten Flammen- bzw. Graphitrohr-AAS analysiert. Dazu eingesetzt wurde das gleiche Probenmaterial, das bereits für den Ergebnisvergleich aus der Graphitrohr-AAS bzw. Flammen-AAS gedient hatte (Tab. 4.6; Kap. 4.1.6). Aliquote Teile der Probenlösungen wurden anschließend auch emissionsspektrometrisch analysiert. Da für die ICP-Analysen der Bedarf an Probenlösung relativ hoch ist (die Lösungen konnten im vorliegenden Fall nicht injiziert, sondern sie mußten kontinuierlich angesaugt werden), war für jedes Element eine eigene Aufschlußserie erforderlich, um aus 5 ml Meßlösung sowohl die Analysendaten der AAS- als auch der ICP-Bestimmung zu gewinnen. Auch die ICP-Analyse wurde - analog zur Flammen-AAS - anhand wäßriger Eichlösungen kalibriert. Die Eichfunktion wurde dabei innerhalb jeder Serie mehrfach überprüft, um Signalabweichungen während der Messungen - verursacht durch Instabi-

litäten des Plasmas oder der Wellenlängenjustierung - zu erfassen und korrigieren zu können. Der Eichumfang für die einzelnen Elemente sowie die Meßbedingungen sind Anhang E zu entnehmen. Die nachstehende Tab. 4.7 a-h stellt die Ergebnisse zusammen. Die hohen Gehalte an Eisen wurden auf jeweils drei signifikante Ziffern gerundet (siehe auch Anhang H).

a)

Element: Al	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
1	240	43	256	36
2	89	27	108	30
3	209	28	267	40
4	165	10	161	4
5	64	9	47	11
6	42	11	38	11
7	612	188	648	206

b)

Element: Cd	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
1	0.20	0.01	0.30	0.01
2	2.2	0.1	2.3	0.1
3	2.1	0.1	2.2	0.1
4	0.31	0.02	0.50	0.02
5	0.20	0.01	0.41	0.01
6	0.8	0.1	0.9	0.1
7	1.1	0.1	1.2	0.1

c)

Element: Cr	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	2.5	0.3	2.3	0.3
2	8.7	4.5	8.4	4.3
3	279	45	261	32
4	2.1	0.2	2.3	0.3
5	1.2	0.2	1.6	0.5
6	1.9	0.4	2.2	0.7
7	2.0	0.8	1.7	0.6

d)

Element: Cu	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	9.3	0.2	10.9	1.0
2	13.7	1.6	17.0	0.6
3	20.8	1.2	23.4	1.2
4	5.7	0.3	6.6	0.1
5	5.7	0.6	6.5	0.8
6	6.7	1.2	8.3	1.4
7	9.7	3.4	11.2	4.3

e)

Element: Fe	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	926	90	1060	121
2	881	176	1190	247
3	24900	1820	25500	2870
4	1020	124	1190	129
5	601	89	661	125
6	3490	176	3670	269
7	904	81	1090	99

f)

Element: Mn	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
1	1.1	0.1	0.8	0.1
2	2.1	0.1	1.8	0.1
3	353	50	343	59
4	0.8	0.1	0.5	0.1
5	0.6	0.1	0.5	0.1
6	0.7	0.1	0.5	0.1
7	3.3	0.5	2.8	0.4

g)

Element: Ni	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
1	1.1	0.5	0.9	0.3
2	1.4	0.4	1.3	0.3
3	74.8	14.1	78.2	9.8
4	0.3	0.2	0.4	0.2
5	0.3	0.1	0.4	0.3
6	0.7	0.2	0.7	0.4
7	1.0	0.5	1.3	0.4

h)

Element: Pb	AAS		ICP	
Proben-Nr.	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
1	0.5	0.1	0.5	0.2
2	1.1	0.1	1.1	0.1
3	3.4	0.2	2.8	0.2
4	12.7	0.8	14.1	0.8
5	0.7	0.1	0.4	0.1
6	1.2	0.1	1.0	0.2
7	0.9	0.1	0.7	0.1

Tab. 4.7 a-h Gegenüberstellung der mittels AAS bzw. ICP erhaltenen Spurengehalte in Proben von Lungengewebe

Die Ergebnisse der Tab. 4.7 a-h unterscheiden sich in den mit beiden Methoden ermittelten Elementgehalten nur unwesentlich. Beim Aluminium (Tab. 4.7 a) fallen die hohen Streuungen der Werte von Probe 7 auf. Da es sich hier um Lungengewebe eines an Silikose besonders schwer erkrankten Probanden handelt, ist die Ursache für die Analysenstreuungen aus beiden Methoden vermutlich auf die inhomogene Beschaffenheit des Probenmaterials zurückzuführen. Trotz der Streuungen stimmen die jeweils gemittelten Gehalte gut überein. Bei Cadmium und Blei zeigte sich, daß die Bestimmung durch Flammen-AAS nur nach Anreicherung der Elementspuren zu richtigen Werten führt. Diese Ergebnisse stimmen mit den ICP-Werten gut überein, während die Graphitrohr-Analyse derselben Lösungen nach Verdünnen zu den beschriebenen systematischen Fehlern führt. Bei

Kupfer und Eisen sind die durch Flammen-AAS bestimmten Gehalte jeweils geringfügig niedriger als die entsprechenden ICP-Werte; beim Mangan liefert die AAS durchweg etwas höhere Werte. Die Abweichungen sind insgesamt jedoch nicht signifikant, um die Richtigkeit der zwei Analysenmethoden in Frage zu stellen.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die beiden voneinander unabhängigen Bestimmungsmethoden AAS und ICP im Rahmen der zwischen verschiedenen Verfahren tolerierbaren Schwankungen zu gleichen Resultaten führen. Damit wird eine abschließende Bewertung des gesamten Analysenverfahrens möglich: Der zum Verbundverfahren zählende Probenaufschluß wurde durch den Einsatz verschiedener Säuregemische und artfremder Aufschlußmethoden überprüft: In allen Fällen wurden übereinstimmende Resultate erzielt. Der für die Analyse von Cadmium und Blei vorgeschaltete Anreicherungs-schritt konnte mit Hilfe von NBS-Standardreferenzmaterial überprüft werden: Auch hier ergab sich eine gute Übereinstimmung mit den zertifizierten Werten. Der Vergleich der Bestimmungsmethoden AAS und ICP lieferte schließlich einen weiteren Beitrag zur Beurteilung der Richtigkeit des Analysenverfahrens: An 7 verschiedenen Probenmaterialien von z.T. sehr unterschiedlicher Zusammensetzung konnte gezeigt werden, daß das zur Kontrolle eingesetzte ICP in allen Fällen zu Ergebnissen führt, die denen der Atomabsorptionsspektrometrie entsprechen. Damit ist das Verbundverfahren in allen Schritten überprüft und im Hinblick auf seine Richtigkeit weitgehend abgesichert. Unter den angegebenen Arbeitsbedingungen ist das Verfahren damit für einen routinemäßigen Einsatz geeignet.

4.3. Totalreflektierende Röntgenfluoreszenzspektrometrie

Die totalreflektierende Röntgenfluoreszenzspektrometrie ("total reflection X-ray fluorescence"; TRXRF) ist eine noch junge analytische Variante der energiedispersiven Röntgenspektrometrie, die sich gegenüber den herkömmlichen Verfahren jedoch durch ein um 2-3 Größenordnungen verbessertes Nachweisvermögen auszeichnet (103-107). Ihre Anwendbarkeit auf das vorliegende Analysenproblem sollte überprüft werden, um neue Wege zur simultanen Bestimmung von Elementspuren in Lungengewebe - und damit in biologischen Materialien allgemein - zu erkunden.

Bei der TRXRF trifft die von einer Röntgenröhre emittierte Strahlung unter einem sehr kleinen Winkel auf einen Quarzprobenträger mit extrem ebener und glatter Oberfläche und wird dort totalreflektiert. Befindet sich auf dem Quarzträger die wenige Mikrometer dicke und plane Schicht eines zu analysierenden Probenmaterials, so werden die enthaltenen Elemente zur Fluoreszenzstrahlung angeregt. Das erhöhte Nachweisvermögen dieser Methode wird dadurch erzielt, daß die Anregungsstrahlung infolge der Totalreflexion nur geringfügig in den Probenträger eindringt, wodurch die wichtigste Quelle für die Streustrahlung (Rayleigh-Strahlung, Compton-Strahlung) praktisch vollkommen ausgeschaltet wird. Auf den Si(Li)-Detektor trifft praktisch nur die Fluoreszenzstrahlung der Probenelemente; diese ist in ihrer Intensität noch dadurch verstärkt, daß einfallender und reflektierter Strahl zur Anregung beitragen. Auf diese Weise können für eine Reihe von Elementen absolute Nachweisgrenzen unter 10 pg erreicht werden. Eine weitere Erhöhung des Nachweisvermögens erreicht man, wenn der

einfallende Strahl zunächst an zwei Quarzspiegeln reflektiert wird, bevor er auf den Probenträger gelenkt wird. Diese Anordnung wirkt als "Tiefpass-Filter" und reduziert den höher-energetischen Anteil der anregenden Röhrenstrahlung. Abb. 4.3 zeigt schematisch den Aufbau dieser Meßanordnung.

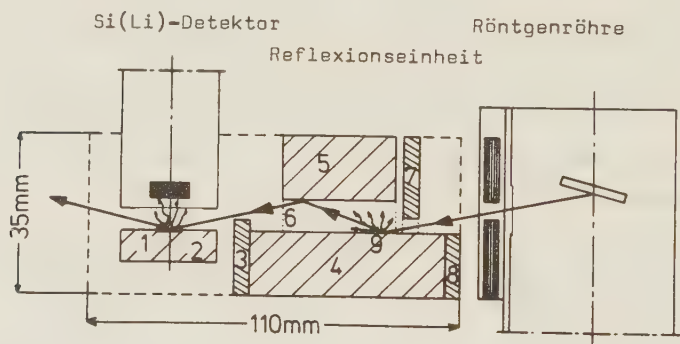


Abb. 4.3 Schematische Darstellung des Meßprinzips der total-reflektierenden Röntgenfluoreszenzspektrometrie (1: Probe; 2: Probenträger; 3,7,8: Blenden; 4: 1. Reflektor; 5: 2. Reflektor; 6: Abstandshalter ($20\text{ }\mu\text{m}$); 9: erste Reflexionszone) (108)

4.3.1. Untersuchungen an Aufschlußlösungen von Lungengewebe

In publizierten Arbeiten zur TRXRF-Multielementanalyse anorganischer und organischer Probenmaterialien (109,110) werden zwischen 5 und $100\text{ }\mu\text{l}$ der zu untersuchenden Probelösung auf einen sorgfältig gereinigten und mit Silikon beschichteten Quarzprobenträger ($\varnothing\text{ }30\text{ mm}$; $d=5\text{ mm}$) aufgetropft und zu einem dünnen und planen Film eingetrocknet (der Durchmesser des Probenfleckes sollte nicht mehr als 8 mm betragen). Dieser kann unmittelbar analysiert werden.

Eigene Voruntersuchungen zeigten, daß die unter den optimierten Aufschlußbedingungen erhaltenen Probelösungen nicht auf Quarzprobenträgern geeignet eingeeengt werden können: Der hohe Salzballast verhindert die Bildung eines unbedingt erforderlichen dünnen und planen Probenfilms. Vielmehr entstanden einzelne verkrustete Anhäufungen von Salzpartikeln, die einen so hohen Untergrund durch Streustrahlung verursachen, daß die Empfindlichkeit der Messung und das Nachweisvermögen der Methode erheblich verschlechtert werden. Darüber hinaus enthalten die Aufschlußlösungen offensichtlich noch Fettspuren, die bei der AAS- bzw. ICP-Bestimmung zwar keine merklichen Auswirkungen auf die Meßergebnisse haben, beim Einengen auf dem Quarzprobenträger jedoch einen feuchten Rückstand hinterlassen. Solche Proben lieferten keine brauchbaren Resultate. Abhilfe schaffte hier jedoch ein zusätzlicher Verdünnungsschritt: Jeweils 0,1 ml der Aufschlußlösung wurden mit Ethanol (Ethanol/Wasser, 1:5 V/V) auf 1,0 ml verdünnt. Der auf die Quarzprobenträger aufpipettierte aliquote Teil von 20 µl kann im Wasserstrahlvakuum vollständig eingetrocknet werden. Bei Anwesenheit geringster Fettspuren bildet sich zwar nach dem Trocknen ein "Kranz", der den Meßuntergrund erhöht, ihn aber nicht so stark verfälscht, daß eine quantitative Bestimmung unmöglich wird.

Um die Spurengehalte quantitativ erfassen zu können, muß den Meßlösungen ein interner Standard zugesetzt werden, also ein gut bestimmbares Element in bekannter Konzentration, das im zu untersuchenden Probenmaterial nicht enthalten ist; häufig wird Eisen oder Cobalt dazu eingesetzt. Für die vorliegenden Untersuchungen schied Eisen als interner Standard aus, da

es im Probenmaterial selbst in so hoher Konzentration enthalten ist, daß eine sinnvolle Eichung unmöglich ist. Cobalt konnte ebenfalls nicht als interner Standard verwendet werden, da die Cobalt-K α -Linie mit der Eisen-K β -Linie koinzidiert, was wegen des hohen Eisenanteils in den Aufschlußlösungen bei der Spurenbestimmung zu erheblichen systematischen Fehlern führen würde. Deshalb wurde Gallium als interner Standard gewählt: Jede durch TRXRF analysierte Aufschlußlösung wurde mit $1.0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Gallium versetzt.

Von den 10 in dieser Arbeit interessierenden Elementen schieden einige aus physikalischen Gründen für eine Bestimmung durch TRXRF aus: Die leichten Elemente Aluminium und Beryllium können wegen ihrer allgemein wenig effektiven Anregung und wegen der hohen Absorption ihrer charakteristischen Strahlung in den vorhandenen geringen Konzentrationen nicht nachgewiesen werden. Auch für Cadmium sind die Anregungsbedingungen durch Molybdän-Strahlung so ungünstig, daß das Nachweisvermögen hier noch nicht ausreicht. Die Bestimmung des Cobalts scheitert - wie schon oben erwähnt - am hohen Eisenanteil im zu untersuchenden Probenmaterial; die Bestimmung von Blei, Chrom und Mangan ist zwar grundsätzlich möglich, bedarf aber einer über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehenden Optimierung aller Meßparameter. Daher wurden für die erste Erkundung einer grundsätzlichen Anwendbarkeit der TRXRF auf das vorliegende Analysenproblem nur Eisen, Kupfer und Nickel zur Bestimmung ausgewählt.

Tab. 4.8 zeigt die Mittelwerte der zugehörigen Elementgehalte aus jeweils drei Einzelbestimmungen derselben Lösung. Insgesamt wurden 6 Probenmaterialien von unterschied-

licher Zusammensetzung analysiert. Alle Quarzprobenträger wurden vor dem Aufbringen der Probenlösung auf ihre Reinheit hin überprüft. Zur Wellenlängenkalibrierung des Detektors wurde parallel zu jeder Analysenserie ein Probenträger mit $10.0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Eisen vermessen. Allen Probelösungen wurde als interner Standard $1.0 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Gallium zugesetzt, so daß die Messungen mit Hilfe eines Rechenprogrammes quantitativ ausgewertet werden konnten.

Die TRXRF- sowie die AAS-Bestimmung wurden jeweils an denselben Aufschlußlösungen durchgeführt, um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Für die AAS-Messungen gelten die in Kap. 4.1.3 angegebenen Arbeitsbedingungen; zur TRXRF-Analyse wurden die Impulsraten der Elemente jeweils 200 s integriert. Die Betriebsdaten der Molybdän-Röhre betrugen 58 kV und 10 mA; weitere Parameterwerte sind Anhang F zu entnehmen.

Probe	Kupfer		Eisen		Nickel	
	$\bar{x} [\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}]$		$\bar{x} [\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}]$		$\bar{x} [\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}]$	
	TRXRF	AAS	TRXRF	AAS	TRXRF	AAS
1	6.9	7.2	675	588	2.1	1.1
2	239	201	1520	1300	349	305
3	112	101	819	778	411	399
4	88.0	84.0	747	665	135	129
5	8.7	6.9	743	639	2.8	1.4
6	17.4	16.3	994	874	5.7	3.7

Tab. 4.8 Gegenüberstellung der mittels TRXRF bzw. AAS erhaltenen Gehalte an Kupfer, Eisen und Nickel in verschiedenen Lungengewebsmaterialien

Tab. 4.8 zeigt, daß die durch AAS ermittelten Gehalte generell etwas niedriger liegen als die entsprechenden TRXRF-Werte. Möglicherweise geht dies auf eine fehlerhafte Blindwertkorrektur bei der TRXRF zurück: In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Korrektur - analog zur AAS - allein anhand der Reagenzienblindwerte vorgenommen. Da eventuelle Einflüsse der Probenmatrix unberücksichtigt blieben, ist nicht auszuschließen, daß der Salzballast oder eventuell noch enthaltene Fettspuren in den Aufschlußlösungen zu einem Untergrund geführt haben, der durch die Berücksichtigung allein der Reagenzienblindwerte nicht simuliert werden kann. Weiterführende Arbeiten zu dieser Analysenmethode sollten deshalb mit nachgebildeten matrixhaltigen Blindlösungen durchgeführt werden, um zu besser übereinstimmenden Werten zu gelangen.

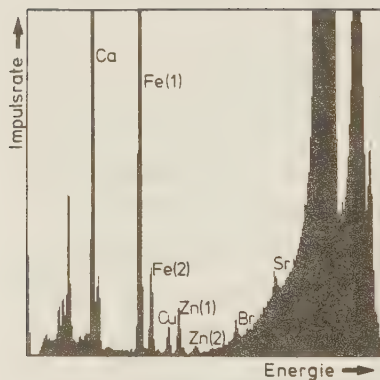
4.3.2. Untersuchungen an Dünnschnitten von Lungengewebe

Besonders nützlich für ein rasches Vorsortieren belasteter und unbelasteter Gewebeproben ist ein "Fingerprintverfahren", das ohne aufwendige Probenvorbereitung einen ersten Überblick über Elementgehalte und deren Verteilung ermöglicht. In diesem Sinne sollte die Brauchbarkeit der TRXRF zur Analyse von aus Lungengewebe präparierten Mikrotomschnitten erkundet werden. Angewandt wurde die Gefrierschnitt-Technik als ein in der Histologie übliches Verfahren zur Herstellung mikroskopierbarer Präparate. Hierfür wird das Gewebematerial zunächst in 10%igem Formalin fixiert, dann gewässert, tiefgefroren und im gefrorenen Zustand mit einem Mikrotom geschnitten. Der Gewebeschnitt wird in dest. Wasser entfaltet und auf einen Objektträger aufgezogen.

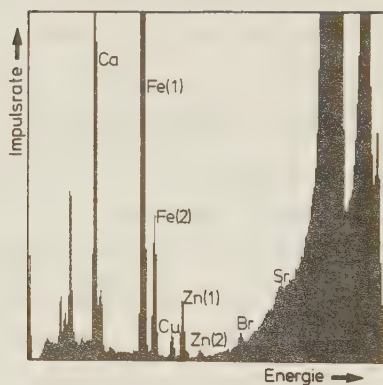
Solche Schnitte können - je nach Bedarf - angefärbt werden, bevor man sie unter dem Mikroskop betrachtet.

Für die eigenen experimentellen Untersuchungen wurde Gewebematerial verschiedener Probanden als Mikrotomdünnschnitt auf gereinigte und überprüfte Quarzprobenträger aufgebracht und durch TRXRF analysiert. Voruntersuchungen zeigten, daß die vom Mikrotomschnitt ausgehenden Signalintensitäten stark von der Lage des Brennflecks der Molybdän-Strahlung auf der Probe abhängen. Hierfür sind im wesentlichen zwei Ursachen denkbar: Möglich ist einmal die inhomogene Verteilung der Elementspuren im Gewebeschnitt; zum anderen sind Dichte und Struktur von Gefrierschnitten nicht so gleichmäßig, daß eine reproduzierbare Fluoreszenzanregung gelingt. Insgesamt resultieren Schwankungen in der Empfindlichkeit von Meß- und Untergrundsignalen. Um diese möglichst gering zu halten, und um verschiedene Schnitte in ihren Röntgenspektren vergleichen zu können, wurden die Quarzprobenträger nach jeweils 50 s Meßzeit um 90° gedreht. Die vier Teilspektren wurden zu einem 200 s entsprechenden Gesamtspektrum addiert.

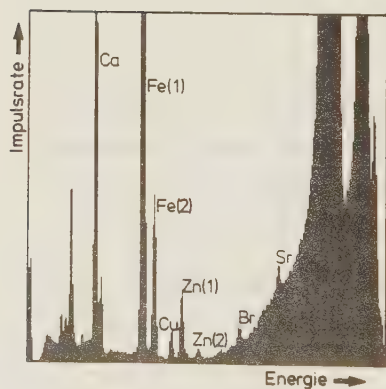
In der ersten Serie (Abb. 4.4) wurde Probenmaterial von Probanden untersucht, deren Elementgehalte aufgrund der naß-analytischen Untersuchungen (Aufschluß + AAS-Bestimmung) im unteren Konzentrationsbereich der Elemente liegen und demzufolge als "normal" zu bezeichnen sind.



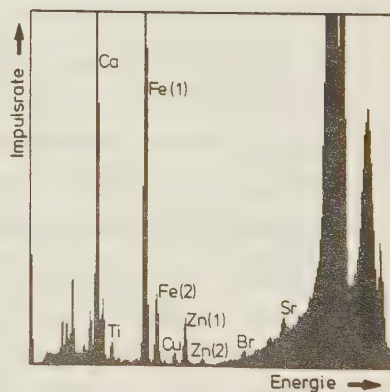
Schreiner



Gastwirt



Hausfrau



Kaufmann

Abb. 4.4 TRXRF-Spektren von Gefrierschnitten des Lungengewebes normal belasteter Probanden

Zur Interpretation der in Abb. 4.4 zusammengestellten Spektren ist es an dieser Stelle notwendig, einigen der in Kap. 5 ausführlich behandelten Ergebnissen vorzugreifen. Stellvertretend für die normal belasteten Probanden werden die röntgenspektrometrischen Aufnahmen der Mikrotomschnitte von Lungengewebe eines Schreiners, eines Gastwirtes, einer Hausfrau und eines Kaufmanns gezeigt. Alle diese TRXRF-Spektren zeigen dasselbe Bild: Calcium und Eisen sind Hauptbestandteile, Kupfer, Zink, Brom und Strontium sind Nebenbestandteile des Gewebematerials. Nur im Gewebe des Kaufmanns ist ein zusätzliches Signal - das von Titan - zu beobachten. Aus diesen Spektren sowie aus den TRXRF-Aufnahmen des Lungengewebes einer Realschullehrerin, eines städtischen Angestellten, einer Putzfrau, einer Sekretärin, eines Theologen, einer Verwaltungsangestellten, eines Schülers und einer weiteren Hausfrau wurde durch Mitteln ein "Normalspektrum" erstellt, das als Referenz zur Unterscheidung von staubbelasteten Geweben herangezogen werden kann.

Die zweite Serie (Abb. 4.5) umfaßt willkürlich ausgewählte Einzelfälle von Probanden, die infolge ihrer beruflichen Tätigkeit einer erhöhten Staubbelastung ausgesetzt waren. Diese Fälle sind dem "Normalspektrum" gegenübergestellt. Zur besseren Übersicht wurden die $K\alpha$ - bzw. $K\beta$ -Linien im Spektrum mit (1) bzw. (2) bezeichnet.

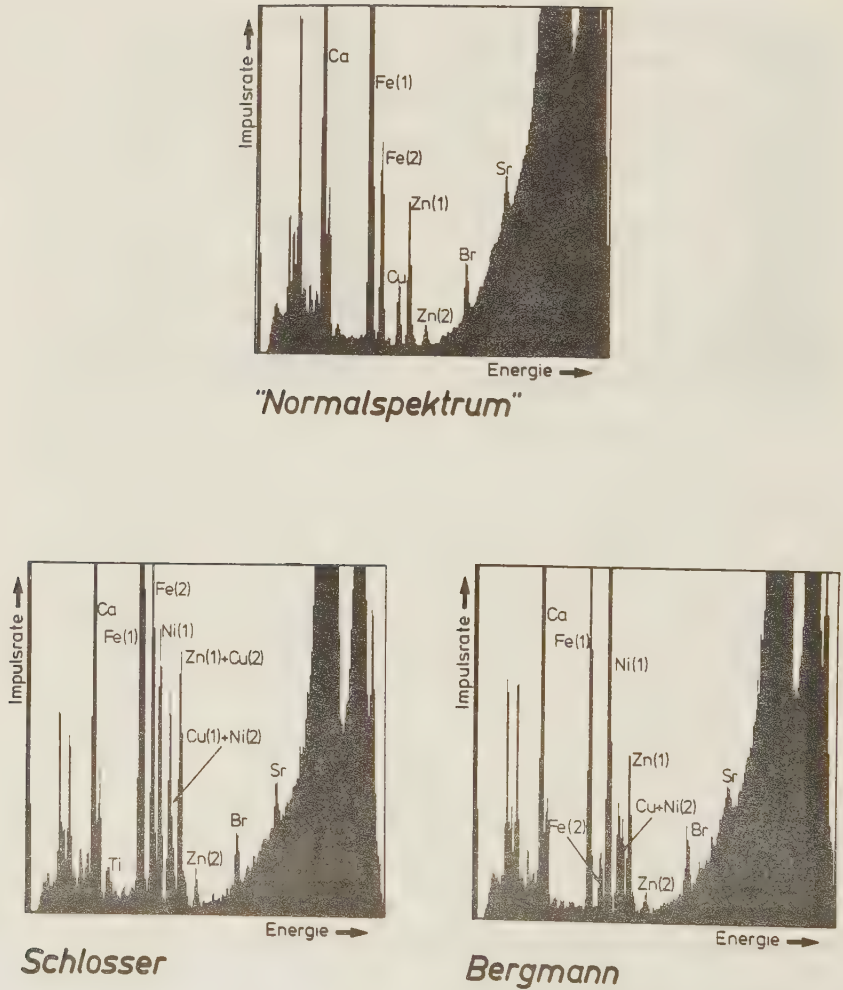
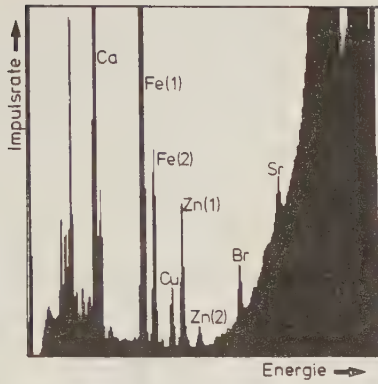
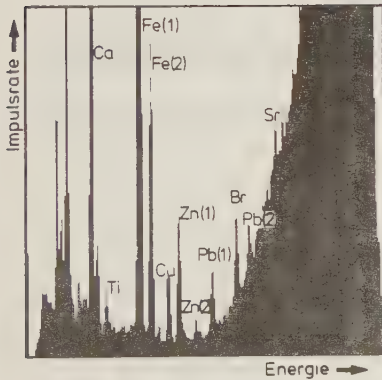


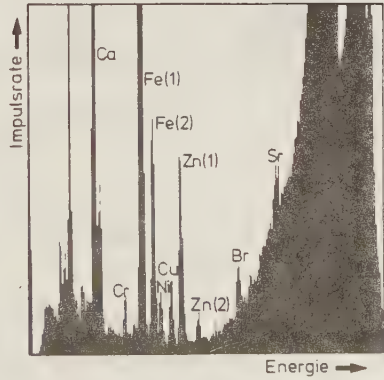
Abb. 4.5 a Vergleich der TRXRF-Spektren des Lungengewebes eines Schlossers und eines Bergmanns mit dem aus 12 Einzelspektren unbelasteter Probanden gemittelten "Normalspektrum"



"Normalspektrum"



Maler



Elektroschweißer

Abb. 4.5 b Vergleich der TRXRF-Spektren des Lungengewebes eines Malers und eines Elektroschweißers mit dem aus 12 Einzelspektren unbelasteter Probanden gemittelten "Normalspektrum"

Im Gewebespektrum des Schlossers (Abb. 4.5 a) fallen sofort die stark erhöhten Gehalte an Kupfer (nach AAS-Bestimmung $\approx 500 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$), Eisen sowie Nickel (nach AAS-Bestimmung $\approx 200 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$), auf. Noch höher ist der Nickel-Gehalt im Gewebe des Bergmannes (nach AAS-Bestimmung $\approx 400 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$). Die übrigen Gehalte entsprechen etwa denen des gemittelten "Normalspektrums". Die hier angeführte halbquantitative Interpretation der TRXRF-Spektren wird anhand der Ergebnisse aus den naßanalytischen Untersuchungen (Aufschluß des Gewebematerials + AAS-Bestimmung) bestätigt. Im Gewebespektrum des Malers (Abb. 4.5 b) erkennt man die $L\alpha$ - und die $L\beta$ -Signale von Blei, die im Normalspektrum nicht zu finden sind. Wie später ausführlich belegt wird (Kap. 5), ist der Maler signifikant durch Blei belastet. Beim Elektroschweißer fällt neben dem Nickel auch Chrom im Spektrum auf. Für beide Elemente wurden in den naßanalytischen Untersuchungen der entsprechenden Probenmaterialien deutlich über dem Durchschnitt liegende Gehalte gefunden.

Besondere Aufmerksamkeit verdient auch die Analyse des Lungengewebes eines Isolierers, der in einer Asbestfabrik gearbeitet hat, und bei dem anhand der naßanalytischen Untersuchungen eine erhöhte Belastung an metallischen Elementen nicht festgestellt werden konnte. Aufgrund eines Blutstaus in der Lunge ("Stauungslunge") wurde allerdings ein deutlich erhöhter Eisengehalt im Gewebe gefunden. Der zugehörige Mikrotomschnitt des Gewebes zeigt das gleiche Erscheinungsbild: Einen gegenüber dem Normalspektrum deutlich erhöhten Eisen-Gehalt. Zusätzlich findet sich ein weit über dem Durchschnitt liegender Zink-Gehalt. Dies ist vermutlich dadurch er-

klärbar, daß Zink verschiedene Funktionen in den Erythrozyten wahrnimmt und damit im Blut als ständiger Begleiter des Eisens auftritt. Abb. 4.6 zeigt dieses Spektrum im Vergleich mit dem aus 12 Einzelspektren gemittelten Normalspektrum.

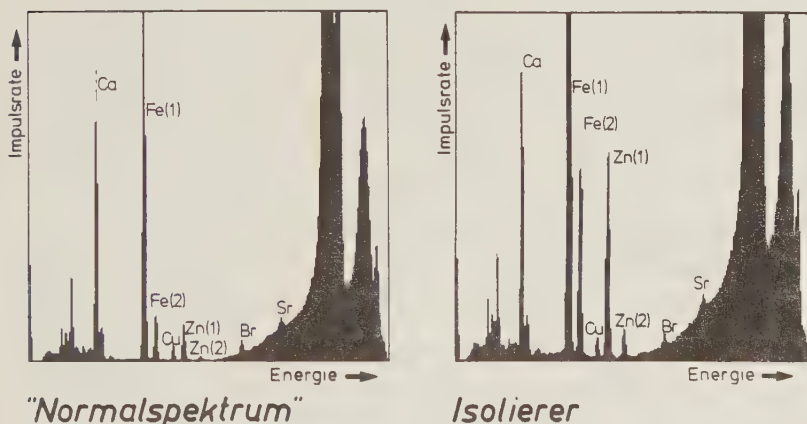


Abb. 4.6 Vergleich des TRXRF-Gewebespektrums einer Stauungslunge mit dem aus 12 Einzelspektren gemittelten "Normalspektrum"

Die hier vorgestellten Untersuchungen zeigen also eine neue Möglichkeit zur Ermittlung von Elementspuren in Biomaterialien - in diesem Falle von Lungengewebe - auf. Die bisherigen Informationen lassen vermuten, daß anhand eines röntgenspektrometrisch untersuchten Mikrotomschnittes bereits eine erste Entscheidung darüber möglich ist, ob ein Proband als normal eingestuft werden kann, oder ob eine erhöhte Staubbelastung vorliegt. In diesem Falle würde ein Naßaufschluß not-

wendig sein, um genauere Daten über den Grad der Belastung zu ermitteln. Die bisherigen röntgenspektrometrischen Untersuchungen beschränkten sich noch auf eine qualitative Aussage, allenfalls auf einen halbquantitativen Vergleich.

Die quantitative Bestimmung von Elementspuren in einem Mikrotomdünnschnitt bedarf geeigneter Verfahren zur Kalibrierung, die möglichst für verschiedenartige Biomatrices in gleicher Weise einsetzbar sein sollten. Ob bei der zu erwartenden Verschiedenheit der Probenmaterialien dazu eine externe Eichung anhand nachgebildeter matrixhaltiger Eichmodelle ausreichend ist, oder ob ein aufwendiges Eichzusatzverfahren angewandt werden muß, werden erst umfangreiche systematische Untersuchungen zeigen können.

4.4. Protoneninduzierte Röntgenspektrometrie

Eine weitere Variante der Röntgenspektrometrie ist die "Particle Induced X-ray Emission" (PIXE). Im Vergleich zur konventionellen Röntgenfluoreszenzspektrometrie ist diese Analysentechnik - besonders bei dünnen Proben targets - erheblich nachweisstärker. Zur Anregung trifft ein durch Kollimatoren gebündelter Ionenstrahl (meist von Protonen, aber auch von α -Teilchen oder ^{16}O) mit hoher kinetischer Energie auf die zu analysierende Probe, die meist als Schicht auf einer dünnen Folie aus Kohle oder Kunststoff aufgebracht ist. Die charakteristische Röntgenemissionsstrahlung wird von einem Si(Li)-Detektor energiedispersiv registriert und mit Hilfe der nachgeschalteten Elektronik als Spektrum gespeichert. Die quantitative Bestimmung erfolgt über die Impulsrate im Schwer-

punkt der Analysenlinie jedes Elements. Je nach Problemstellung sind zwei Meßanordnungen möglich: Im allgemeinen befindet sich die zu untersuchende Probe zur Anregung in einer evakuierten Kammer. Im Brennfleck des Ionenstrahls treten jedoch relativ hohe Temperaturen auf, die die Probe thermisch belasten. Bei zersetzlichen oder bei leicht verdampfbaren Verbindungen können dadurch beträchtliche Analysenfehler entstehen. Wärmeempfindliche Proben werden deshalb vorzugsweise in Luftatmosphäre gemessen. Dabei tritt der Ionenstrahl am Ende der evakuierten Beschleunigungskammer durch eine dünne Folie aus und trifft erst dann auf die Probe. Ein Übermäßiges Aufheizen des Proben targets wird durch die Luftkühlung vermieden. Diese Meßanordnung des "offenen Strahls" ermöglicht eine bessere Handhabung der Proben und vermeidet deren Aufladung durch Elektronenemission. Allerdings verursacht die Strahlungsabsorption der Luft einen merklichen Energieverlust. Das erhöhte Nachweisvermögen der PIXE gegenüber den klassischen röntgenspektrometrischen Methoden ist in dem günstigeren Signal-zu-Untergrund-Verhältnis begründet (111-116).

Für die Untersuchungen von Lungengewebsmaterial wurden 6 Proben von unterschiedlicher Zusammensetzung eingesetzt: Je 50 mg gefriergetrocknetes und pulverisiertes Gewebe sowie je 50 mg Cellulose wurden sorgfältig miteinander vermischt und zu einer Tablette verpreßt (Durchmesser: 8 mm; Schichtdicke: 2-3 mm). Die Tabletten wurden mit einem ausgesucht reinen Klebstoff (Technikoll V; 1:2 mit Aceton verdünnt) durchtränkt, getrocknet, auf Plexiglasträgern fixiert und analysiert. Die Meßbedingungen sind in Anhang G zusammengestellt. Die folgende Tab. 4.9 enthält die Ergebnisse. Angegeben sind die auf den je-

weiligen Eisengehalt der Proben normierten prozentualen Elementkonzentrationen. Für die durch PIXE analysierten Proben wurden diejenigen Materialien ausgesucht, deren Elementgehalte bereits durch AAS- sowie durch ICP-Spektrometrie ermittelt worden waren. Aluminium und Beryllium konnten dabei aus den schon früher erwähnten Gründen nicht bestimmt werden (Kap. 4.3). Für die Bestimmung der geringen im Probenmaterial vorhandenen Cadmiumgehalte über die K-Linien reicht das Nachweisvermögen der PIXE nicht aus; eine Auswertung über die L-Linien ist nicht möglich, da diese in ihrer Energie identisch ist mit der K-Strahlung des Argons als Bestandteil der Luft. Cobalt und Mangan sind wegen des hohen Eisengehaltes im Probenmaterial nicht bestimmbar. Beim Cobalt stört die bereits erwähnte Überlappung der Cobalt- $K\alpha$ -Linie mit der Eisen- $K\beta$ -Linie. Das Signal von Mangan erscheint nur als Schulter auf dem $K\alpha$ -Peak des Eisens. Die Elementgehalte für Chrom, Nickel und Blei liegen in den meisten Fällen in der Nähe der Nachweisgrenzen des Verfahrens. Alle diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen der TRXRF-Analysen, die ebenso problematisch sind. Lediglich Kupfer und Eisen waren in allen Proben sicher zu bestimmen. Da die Eichung der PIXE-Analyse sehr aufwendig ist, wurde auf einen quantitativen Methodenvergleich verzichtet. Zur Abschätzung der Tauglichkeit der Methode für die vorliegende Problemstellung wurde eine Vergleichsmessung benutzt. Dazu wurden die im Probenmaterial zuvor ermittelten Eisengehalte auf 100% normiert und die Gehalte der ungestört vorliegenden Elemente darauf bezogen.

a)

Probe	Kupfer-Gehalt [%]	
	AAS	PIXE
1	1.06	1.48
2	1.06	1.54
3	0.10	0.10
4	0.64	0.65
5	0.99	1.41
6	0.22	0.26

b)

Probe	Chrom-Gehalt [%]	
	AAS	PIXE
1	0.63	1.44
2	1.09	1.21
3	0.23	0.19
4	0.22	0.28
5	0.07	0.11

c)

Probe	Nickel-Gehalt [%]	
	AAS	PIXE
1	0.09	0.15
2	0.25	0.32
3	0.04	0.13
4	0.92	0.80
5	0.02	0.04

Tab. 4.9 Vergleich der auf den Eisengehalt normierten
Spurenkonzentrationen

Die Gegenüberstellungen von AAS- und PIXE-Werten in Tab. 4.9 zeigen im allgemeinen eine recht gute Übereinstimmung. In manchen Fällen sind die PIXE-Werte erhöht, doch dies kann wahrscheinlich auf eine fehlende Blindwertkorrektur zurückgeführt werden. Der Informationsgehalt der PIXE-Analysen ist nicht wesentlich größer als der der TRXRF-Messungen. Mit beiden Methoden ist nur ein Ausschnitt aus der gefragten Elementpalette zugänglich. Um einen raschen Überblick über die Gesamtzusammensetzung einer Gewebeprobe und über die Verteilung der Elementspuren unter dem Aspekt "normal" bzw. "erhöht" staubbelastet zu erhalten, können beide Methoden gleichermaßen herangezogen werden; allerdings sind für eine quantitative Aussage noch Probleme zu lösen, die mit der Eichung und mit dem Nachweisvermögen von Spuren in organischen Probenmaterialien zusammenhängen. Als Beispiel für PIXE-Spektren von Lungengewebe enthält Abb. 4.7 das Spektrum der Probe 2 (Tab. 4.9).

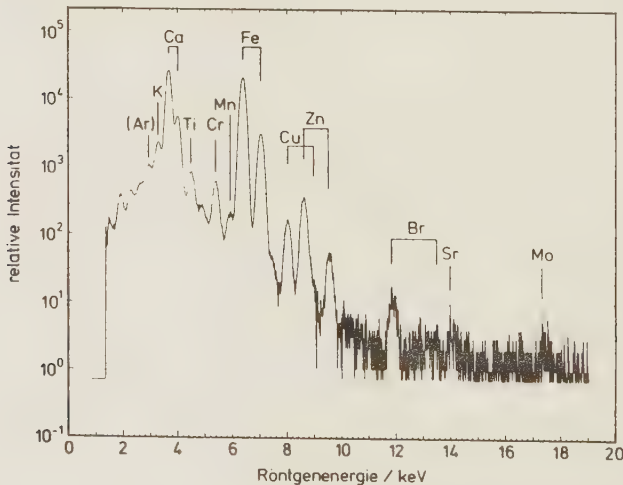


Abb. 4.7 PIXE-Spektrum von Lungengewebsmaterial eines normal staubbelasteten Probanden

4.5. Atomabsorptionsspektrometrie an festen Proben

Anstelle der in der AAS weitgehend üblichen Untergrundkompensation mit Hilfe eines Deuterium-Kontinuumstrahlers hat sich für die Feststoff-Analytik in den letzten Jahren die Ausnutzung des Zeeman-Effektes zur Kompensation von Untergrundsignalen als besonders leistungsfähig erwiesen (117-123). Dabei befindet sich in der "direkten" Zeeman-AAS-Anordnung die Primärlichtquelle in einem starken Magnetfeld, das z.B. durch einen fest eingebauten Permanentmagneten erzeugt wird. Die Spektrallinien werden im einfachsten Fall in drei Komponenten aufgespalten: Die π -Komponente befindet sich unverändert an der Stelle der ursprünglichen Resonanzlinie und kann in der Atomdampf Wolke spezifisch absorbiert werden (Meßstrahl). Die beiden σ -Komponenten liegen jeweils um etwa 10^{-3} nm neben dem Meßstrahl und sind für die spezifische Absorption ohne Bedeutung; sie bilden den Referenzstrahl. Im Absorptionsvolumen eines Graphitrohres werden die π - und die σ -Komponenten der Zeeman-aufgespaltenen Spektrallinie in gleicher Weise infolge einer Streuung an Rauchpartikeln sowie durch Molekülabsorption geschwächt; die nachzuweisenden Atome können dagegen nur die unverschobene π -Komponente der Resonanzlinie absorbieren. Da die beiden Komponenten zusätzlich zur Wellenlängenaufspaltung senkrecht zueinander polarisiert sind, können sie durch eine rotierende Polarisationsoptik auch zeitlich getrennt und alternierend zur Absorptionsmessung genutzt werden. Das aus Meß- und Referenzstrahl gebildete Nettosignal wird dem Elementgehalt im Probenmaterial zugeordnet.

Für die Analyse von Feststoffen werden Probeneinwaagen zwischen 500 und 1000 μ g in ein Graphitschiffchen gegeben, das mit einer Mechanik aus Haltepinzette und Trägerwagen von der

Seite her in das Graphitrohr eingebracht und dort reproduzierbar abgelegt werden kann. Anschließend wird - wie auch bei einpipettierten Lösungen üblich - ein Temperaturprogramm durchlaufen, das die Vorgänge Trocknen, Veraschen, Atomisieren und Ausheizen berücksichtigt. Durch Dosieren einer Standardlösung mit dem zu bestimmenden Element wird zunächst die Eichfunktion ermittelt (Stützpunkt-Eichung), wobei auch nicht lineare Teile rechnerisch verarbeitet werden können. Basis der Eichung ist i.A. der Mittelwert aus 3 Einzelmessungen. Mit Hilfe zertifizierter Feststoffproben möglichst artverwandter Materialien, die das betreffende Element im erwarteten Konzentrationsbereich enthalten, wird die Kompatibilität von "Flüssig-Eichung" und Feststoffanalyse überprüft. Ergibt sich eine gute Übereinstimmung von experimentell ermittelten und zertifizierten Werten, so können die unbekannten Gehalte der weiteren Proben bestimmt werden.

Eine wichtige Voraussetzung für die Richtigkeit von Analyseergebnissen ist ein übereinstimmendes chemisches Verhalten von Eich- und Analysenproben; dies war in den vorliegenden Untersuchungen weitgehend erfüllt. Die Zuverlässigkeit der Feststoffanalyse hängt außerdem wesentlich von der Homogenität des Probenmaterials ab; bei den Lungengewebsproben war sie der beschränkende Faktor dieses Analysenverfahrens: Die Überprüfung ergab nämlich, daß trockene Lungengewebsproben, die durch Inhalation inkorporierte Staubpartikel enthalten, welche nicht fest in die Struktur des Gewebes eingebunden sind, zu einer Entmischung in organische Probenbestandteile und in die anorganischen Staubpartikel neigen. Dadurch ist eine reproduzierbare Probenahme im μg -Bereich erheblich erschwert. Während die Cadmium-Werte gut reproduzierbar sind - das Cadmium ist offensicht-

lich gleichmäßig im organischen Gewebe verteilt und fest eingebunden - ist die Bestimmung der Chrom-Gehalte mit großen Streuungen verbunden. Zwar stimmen die Ergebnisse der Direktanalyse des Feststoffes im Mittel mit den Ergebnissen der Naßanalytischen Untersuchungen überein, die Schwankungen betragen aber 50 bis 100% der Mittelwerte.

Trotz der Inhomogenitäten innerhalb des Probenmaterials wurden für einige - willkürlich ausgewählte - Elemente gute Übereinstimmungen zwischen den mit beiden Verfahren erhaltenen Ergebnissen erzielt (Tab. 4.10 - Tab. 4.12). Bei den Naßanalytischen Untersuchungen wurden dazu die Signalhöhen, bei der Feststoffanalyse die durch Integration der Peakflächen erhaltenen AAS-Werte bei der Auswertung herangezogen.

Probe	Cadmium-Gehalt [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ Tr.G.]	
	Naßanalyse	Feststoffanalyse
1	0.2	0.2
2	2.2	2.2
3	2.1	2.0
4	0.3	0.3
5	0.8	1.3
6	1.1	1.2

Tab. 4.10 Cadmium-Gehalte im Lungengewebe; ermittelt nach Aufschluß, Anreicherung und Bestimmung in der flamme (Naßanalyse) bzw. unmittelbar im pulverisierten Gewebematerial (Feststoffanalyse)

Mit den Ergebnissen der Tab. 4.10 kann belegt werden, daß das leichtflüchtige Cadmium im offenen Aufschluß nicht unkontrolliert entweicht; ferner ist gezeigt, daß die vorgeschaltete Anreicherung mit Diethyl-0,0-dithiophosphorsäure quantitativ verläuft, und die Flammen-Bestimmung (gegenüber der Ofen-AAS) die richtigen Analysenergebnisse liefert. Die etwas schlechtere Übereinstimmung der Chrom-Werte in der nachstehenden Tab. 4.11 ist wahrscheinlich auf die diskutierte Inhomogenität des Probenmaterials zurückzuführen.

Probe	Chrom-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	
	Naßanalyse	Feststoffanalyse
1	2.5	2.0
2	2.0	1.8
3	2.1	2.4
4	2.1	1.8

Tab. 4.11 Chrom-Gehalte im Lungengewebe; Gegenüberstellung von Werten der naßanalytischen Untersuchungen und der Feststoffanalyse

Auch bei den Analysendaten des Chroms aus Tab. 4.11 sind keine Anhaltspunkte dafür zu finden, daß während der naßanalytischen Arbeitsgänge Elementverluste auftreten. Ebenso wurden für Blei und Kupfer recht gute Übereinstimmungen der Ergebnisse zwischen den beiden Methoden gefunden; allerdings ist hier eine gewisse Tendenz zu höheren Werten bei der Feststoffanalyse zu beobachten. Anhand der wenigen vorliegenden Daten kann leider nicht geklärt werden, ob dies auf Verluste bei der naßchemischen Aufbereitung der Proben zurückzuführen ist, oder ob die Differenzen von dem unterschiedlichen chemischen Verhalten der Eich- und Analysenproben herrühren.

Probe	Blei-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]		Kupfer-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	
	Naßanalyse	Feststoffanalyse	Naßanalyse	Feststoffanalyse
1	0.5	0.6	9.3	10.5
2	1.1	1.4	13.7	16.9
3	3.4	5.2	20.8	28.5
4	12.7	17.4	5.7	7.7
5	1.2	1.3	6.7	10.7
6	0.9	1.4	9.7	15.7

Tab. 4.12 Blei- und Kupfer-Gehalte im Lungengewebe; Gegen-
überstellung von Werten der Naßanalyse und der
Feststoffanalyse

5. Analyse und Auswertung

Neben Aufschluß und Bestimmung zählt die Probenvorbereitung zu den grundlegenden Bestandteilen eines jeden Analysenverfahrens; dazu sollen im folgenden einige für die vorliegende Arbeit wichtige Aspekte diskutiert werden, bevor die statistische Auswertung der gemessenen Analysendaten erläutert wird. Anschließend werden die Ergebnisse der Einzeluntersuchungen vorgestellt.

5.1. Gesichtspunkte zur Probenvorbereitung

Im Interesse einer möglichst geringen Kontamination muß bei der Probenahme und -vorbereitung auf verschiedene Probleme geachtet werden, die sich bei analytisch unsachgemäßem Umgang mit dem Probenmaterial ergeben können. Kritisch für die Richtigkeit der Analysenergebnisse ist die für die chemische Untersuchung von Humangewebe übliche getrennte Zuständigkeit für Probenahme und chemische Analyse. Dem die Probenahme anvertrauten Arzt sind normalerweise die besonderen Reinheitsanforderungen der extremen Spurenanalytik fremd. Aus diesem Grunde ist es notwendig, vor Beginn der Arbeiten mögliche Fehlerquellen bei der Probenahme aufzuzeigen und gemeinsam verbindliche Regeln festzulegen, nach denen die Auswahl, Entnahme und Vorbereitung des Probenmaterials zu erfolgen hat. Nur eine zuverlässige Kooperation aller Beteiligten schützt vor einer späteren unsachgemäßen Beurteilung; falsch ausgewähltes Probenmaterial oder bei der Probenahme verursachte Kontaminationen können die Resultate u.U. in erheblichem Umfange verfälschen.

5.1.1. Auswahl des Probenmaterials

Für die nachfolgenden Untersuchungen standen 125 Lungenpräparate, Überwiegend in Form von Operationsmaterial, zur Verfügung. Zu diesen Proben lagen jeweils ausführliche Informationen über Krankheit, Alter, Wohnsitz, Beruf und bestimmte Lebensgewohnheiten der Probanden vor. Für die chemische Analyse wurde - soweit möglich - unter histologischen Gesichtspunkten ausgewähltes Gewebematerial verwendet; dabei war - je nach Ausmaß der Exposition - die Staubspeicherung meist schon mit bloßem Auge sichtbar. Tumor-infiltriertes Gewebe wurde verworfen, weil es als junges, in kurzer Zeit gebildetes Gewebe keinen repräsentativen Durchschnitt der Schwermetall-Gesamtbelastung im Lungengewebe des Probanden liefern kann. Auch Entzündungsherde und stark fetthaltiges Gewebe kam wegen mangelnder Vergleichbarkeit mit den übrigen Proben für die Materialauswahl nicht in Betracht.

In welchem Ausmaß die einzelnen Elementgehalte in verschiedenen Teilmengen einer Probe variieren können, wurde in Voruntersuchungen überprüft: Von einem Probanden mit normaler Staubbelastung wurden aus einem Lungenlappen 12 aneinandergrenzende Gewebepartitionen entnommen und getrennt analysiert (Serie I). Von diesen sequentiell entnommenen Gewebeproben, die keine systematische Änderung der Schwermetallgehalte vom Lungeninneren zur Pleura erkennen ließen, wurden die Mittelwerte der einzelnen Elementkonzentrationen und deren Standardabweichung ermittelt. Die Standardabweichung setzt sich dabei aus drei voneinander unabhängigen Beiträgen zusammen: Aus Schwankungen, die durch eine inhomogene Verteilung der Schwermetalle im Gewebe verursacht werden, aus Streuungen der Element-

ausbeuten im Aufschluß und solchen der Spurensignale im Bestimmungsschritt. Bei der Diskussion von Daten und ihrer Aussagekraft dürfen daher nicht nur die durch Inhomogenitäten im Probenmaterial hervorgerufenen Streuungen betrachtet werden. Vielmehr muß man auch die Schwankungen berücksichtigen, die aus Aufschluß und Bestimmungsverfahren resultieren. Um die unterschiedlich verursachten Anteile getrennt zu erfassen, wurde versucht, die durch inhomogene Verteilung der Schwermetalle im Probenmaterial hervorgerufenen Schwankungen zu eliminieren: Aus dem Nachbarbereich des Entnahmeortes der Proben aus Serie I wurde eine größere Menge an Gewebematerial entnommen, die nach dem Gefriertrocknen gemahlen und sorgfältig homogenisiert wurde. Das Pulver wurde anschließend in 12 getrennten Proben aufgeschlossen und analysiert (Serie II). Die hier gefundenen Meßwertstreuungen gehen im wesentlichen nur noch auf Einflüsse zurück, die im Aufschluß- und Bestimmungsschritt begründet sind.

Streuungen aus der Gehaltsbestimmung wurden abgeschätzt, indem zunächst eine größere Probe Gewebematerial desselben Probanden aufgeschlossen wurde. Erst der völlig mineralisierte und in verdünnter Salpetersäure aufgenommene Rückstand wurde dann zu 12 Einzellösungen geteilt und analysiert (Serie III). Jede Meßlösung enthielt dabei Probenmaterial entsprechend einer Einwaage von je etwa 0.5 g Trockengewebe. Tab. 5.1 zeigt die Ergebnisse der drei Serien.

Element	Serie I		Serie II		Serie III	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
	[$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]		[$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]		[$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	
Al	81	37	134	11	87	2
Be	0.011	0.003	0.022	0.003	0.011	0.001
Cd	0.17	0.02	0.17	0.01	0.14	0.01
Co	0.19	0.04	0.22	0.04	0.18	0.03
Cr	1.2	0.4	1.9	0.1	1.2	0.1
Cu	6.6	0.6	8.1	0.4	6.4	0.1
Fe	643	192	563	26	712	11
Mn	0.58	0.11	0.70	0.10	0.52	0.04
Ni	0.5	0.3	0.7	0.2	0.5	0.1
Pb	0.68	0.17	0.74	0.07	0.60	0.05

Tab. 5.1 Meßwertstreuungen verursacht durch Inhomogenität, Aufschluß und Bestimmung am Gewebematerial eines unbelasteten Probanden

Deutlich erkennbar ist die kontinuierliche Abnahme der Standardabweichung von Serie I zu Serie III. Dies zeigt, daß jede der drei vermuteten Ursachen - Inhomogenität des Probenmaterials, Aufschluß- und Bestimmungsschritt - einen Beitrag zur Gesamtstandardabweichung des Analysenverfahrens leistet. Dies trifft in besonderem Maße auf den Eisengehalt zu, der vor allem aufgrund des Blutanteils in den jeweiligen Gewebeportionen der Serie I stark schwankt. In Serie I beträgt die relative Standardabweichung, je nach Element, 8 bis 50%, in Serie II reduziert sie sich auf 5 bis 25%. In Serie III, die ausschließlich die durch die Bestimmung verursachten Streuungen erfaßt, erreicht man bei den im $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich in der Flamme

gut bestimmbar Elementen eine relative Standardabweichung um 2% (Al, Cu, Fe), in der Nähe der Nachweisgrenzen (unterer $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich) unter Einsatz der Graphitrohr-Technik Werte für s_r um 20% (Co, Ni). Dies entspricht der üblichen Genauigkeit einer AAS-Bestimmung solcher Konzentrationen (124).

Vergleicht man die Mittelwerte der Elementgehalte aus den drei Serien, so weisen sie - trotz unterschiedlicher Streuungen - auf den gleichen Konzentrationsbereich. Das Analysenverfahren kann also trotz der 20-30% Gehaltsschwankungen, die Überwiegend auf Inhomogenitäten des Probenmaterials zurückgehen, als ausreichend für eine Unterscheidung von Normalgehalten gegenüber Fällen einer Staub-Exposition angesehen werden. Bei staubbelasteten Probanden ist jedoch - durch die vermehrte Staubspeicherung bedingt - eine verstärkt inhomogen verteilte Schwermetalldeposition denkbar, was in weiteren Untersuchungen nach dem oben beschriebenen Verfahren zu überprüfen war. Die Ergebnisse enthält Tab. 5.2 .

Auch hier nehmen die Werte der Standardabweichung von Serie I zu Serie III kontinuierlich ab; sie betragen für das gesamte Analysenverfahren 10 bis maximal 50%. Analysiert man das homogenisierte Gewebepulver, so gelangt man - analog zu den Untersuchungen in Tab. 5.1 - zu s_r -Werten zwischen 5 und 25%. Auch die durch das Bestimmungsverfahren verursachten Streuungen entsprechen denen aus Tab. 5.1 .

Element	Serie I		Serie II		Serie III	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
	[$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]		[$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]		[$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	
Al	168	34	122	4	156	4
Be	0.006	0.002	0.004	0.001	0.006	0.001
Cd	2.5	0.2	2.8	0.1	2.7	0.1
Co	1.2	0.5	1.3	0.1	1.3	0.1
Cr	1.8	0.9	1.1	0.1	1.6	0.1
Cu	115	36	113	3	113	2
Fe	676	273	669	29	680	12
Mn	1.2	0.4	1.2	0.3	1.2	0.1
Ni	233	35	246	9	218	8
Pb	0.94	0.20	0.83	0.11	0.72	0.04

Tab. 5.2 Meßwertstreuungen verursacht durch Inhomogenität, Aufschluß und Bestimmung am Gewebematerial eines belasteten Probanden

Die Werte zeigen, daß sowohl bei belasteten als auch bei unbelasteten Probanden die Verteilung der Schwermetallgehalte im Gewebe ähnlich zu sein scheint, so daß eine gute Vergleichbarkeit auch der Ergebnisse des heterogenen Probandenkollektives gegeben ist. Obwohl bei einigen Elementen aufgrund ihrer inhomogenen Verteilung im Gewebe eine relative Standardabweichung der Gehalte bis zu 50% festgestellt wurde, wird die Gesamtaussage dadurch nicht beeinträchtigt, weil zwischen dem Normalbereich für einen Metallgehalt und Fällen einer Metallbelastung meist mehrere Größenordnungen liegen (Kap. 5.3).

5.1.2. Probenahme

Kontaminationsgefahren durch Luft, Gefäßmaterialien und Aufschlußreagenzien sind bereits ausführlich behandelt worden (Kap. 3.1). Doch schon bei der Probenahme selbst kann das Probenmaterial derart kontaminiert werden, daß die anschließende chemische Analyse zu nicht mehr sinnvoll interpretierbaren Ergebnissen führt. Insbesondere die Instrumente zur Probenahme müssen vor Gebrauch sorgfältig kontrolliert werden: So können von den aus Chrom-Nickel-Stahl bestehenden Skalpellen während des Gebrauchs Materialpartikel von der Schneide abgelöst werden; dies geschieht vor allem dann, wenn stumpfe Messer unsachgemäß nachgeschärft worden sind (Abb. 5.1 a und Abb. 5.1 b). Diese Partikel gelangen zusammen mit dem Probenmaterial zur Analyse und verfälschen die Schwermetallgehalte z.B. an Eisen, Chrom und Nickel z.T. erheblich.



Abb. 5.1 a Unbeschädigte glatte Schneide eines Skalpells aus Chrom-Nickel-Stahl

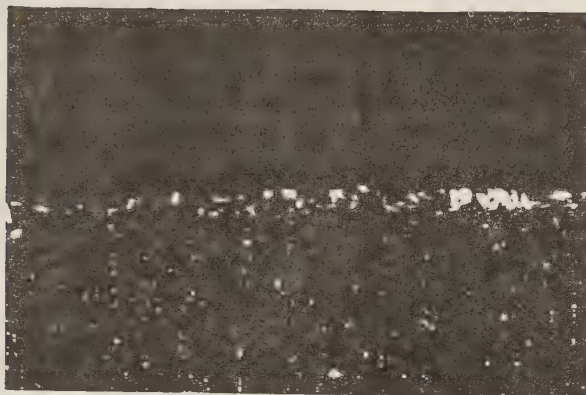


Abb. 5.1 b Aufgerauhte Schneide eines Skalpell aus Chrom-Nickel-Stahl

Die Aufnahme eines isolierten Lungenstaubes (Abb. 5.2) zeigt, wie diese während des Schnittes durch das Probenmaterial abgelösten Metallpartikel in das Untersuchungsgut gelangen. Daß eine solche Kontamination nicht ohne Auswirkungen auf das Analyseergebnis bleiben kann, ist verständlich.



Abb. 5.2 Von der aufgerauhten Schneide eines Skalpell in einem Lungenstaub abgelagerte Metallpartikel

Es ist daher von größter Wichtigkeit, die Messer vor der Probenahme unter dem Mikroskop zu kontrollieren. Nur so kann sichergestellt werden, daß die im Probenmaterial bestimmten Schwermetallgehalte auf Staubbpigmente, nicht aber auf eine Kontamination während der Probenahme zurückzuführen sind. Für eine Abschätzung der Kontamination durch Metallabrieb sowie durch "Anlösen" von Instrumenten aus Chrom-Nickel-Stahl durch den Elektrolyten des Gewebes wurde in eigenen Untersuchungen Lungengewebsmaterial eines unbelasteten Probanden (Säuglings-lunge) analysiert. Dazu wurde eine Lungenhälfte mit einem Messer aus Chrom-Nickel-Stahl entnommen und zerteilt, die andere Hälfte mit einem Quarzmesser. In beiden Fällen wurden je 6 Gewebeproben eingewogen, aufgeschlossen und analysiert.

Element	Chrom-Nickel-Stahl-Messer		Quarz - Messer	
	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	s
Al	24	3	26	7
Be	0.006	0.003	0.004	0.001
Cd	0.06	0.01	0.07	0.02
Co	0.07	0.02	0.08	0.01
Cr	1.3	0.6	1.2	0.6
Cu	9.4	0.6	9.8	1.6
Fe	773	152	806	112
Mn	1.7	0.3	1.4	0.3
Ni	1.3	0.2	1.5	0.5
Pb	0.7	0.1	0.6	0.1

Tab. 5.3 Untersuchung der Kontamination des Probenmaterials beim Einsatz eines Skalpell aus Chrom-Nickel-Stahl zur Probenahme

Wie man Tab. 5,3 entnehmen kann, bleibt der Einsatz von Messern aus Chrom-Nickel-Stahl mit unbeschädigter glatter Schneide ohne meßbaren Einfluß auf die Analysenergebnisse: Der Gebrauch von solchen Skalpell und die Probenzerteilung mit Quarzinstrumenten führen zu gleichen Resultaten. Für die Probenahme der zur Analyse bestimmten 125 Lungenpräparate wurde ein Skalpell benutzt, das unter dem Mikroskop auf seine Eignung hin überprüft und während des Gebrauchs mehrfach kontrolliert worden war.

5.1.3. Probenpräparation

Die entnommenen Gewebeproben wurden in gereinigte PVC-Gefäße gegeben und zur Konservierung und Desinfektion in 10%iger Formalin-Lösung aufbewahrt. Um die Kontamination durch das Formalin so gering wie möglich zu halten, wurden die Proben im Labor bald nach der Entnahme aus der Formalin-Lösung genommen, gefriergetrocknet und in dieser Form - in PVC-Beuteln verschweißt - aufbewahrt. Es wurden Untersuchungen durchgeführt zur Abschätzung der Verunreinigungen, die möglicherweise durch das Formalin eingeschleppt werden. Dabei ergaben sich für die einzelnen Elemente allenfalls Konzentrationen im unteren $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ -Bereich: Geht man davon aus, daß etwa 0,5 g trockenes Gewebematerial ungefähr 3 ml Flüssigkeit aufnehmen kann, so ergäben sich bei vollständigem Durchtränken des Probenmaterials und unter Berücksichtigung der Eigenverunreinigungen des Formalins maximal Spurengehalte im unteren $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich, die nach der Gefrier-trocknung im Gewebe zurückbleiben könnten. Hierbei ist jedoch nur eine grobe Abschätzung möglich, da sich jedes Gewebe aufgrund seiner Beschaffenheit unterschiedlich verhält. System-

tische Untersuchungen zur Verunreinigung durch Formalin sind dabei wenig ergiebig, da die Eigengehalte im Gewebe wesentlich höher liegen als die durch das Formalin verursachte Kontamination. Man kann davon ausgehen, daß die Gehalte an Schwermetallspuren fast ausschließlich von den inhaliierten Staubpartikeln im Gewebe bestimmt werden; die Vergleichbarkeit der Analysenergebnisse wird also durch die Verwendung des Formalins nicht beeinträchtigt.

5.2. Betrachtungen zur Auswertung der Meßdaten

Das aus 125 Probanden bestehende Gesamtkollektiv setzt sich gemäß der erbrachten Informationen aus zwei Gruppen zusammen: Die eine Gruppe umfaßt Probanden, die keine besondere Metallstaub-Belastung - außer der gewöhnlichen Umweltbelastung - erfahren haben; sie bilden das sogenannte Normalkollektiv im unteren Konzentrationsbereich. In einer weiteren Gruppe sind Probanden zusammengefaßt, die - zumeist aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit - einer anamnestic vermutbaren beruflichen Staubb Belastung ausgesetzt waren. Diese Gruppe ist jedoch nicht als ein vom Normalkollektiv isoliertes Kollektiv belasteter Fälle anzusehen: Nicht jeder Proband, der einer erhöhten Staub-Exposition ausgesetzt ist, wird zu einem "Fall" von Staub-Belastung - häufig lassen sich solche Probanden unauffällig in das Normalkollektiv einreihen oder aber besitzen nur leicht erhöhte Gehalte. Dafür sind viele Gründe maßgebend; sicherlich entscheidend sind u.a. die Schadstoffkonzentration und die Expositionsdauer sowie individuelle Maßnahmen, die zum Schutz vor Übermäßiger Staubinhalation ergriffen werden. Die Überlagerung der beiden Teilkollektive ist in Abb. 5.3 schematisch dargestellt.

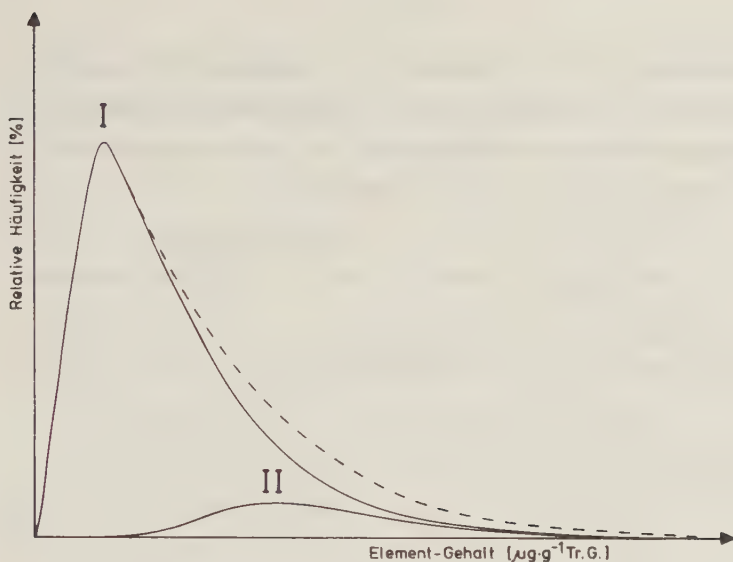


Abb. 5.3 Schematische Darstellung des Gesamtkollektives

Man kann aus Abb. 5.3 entnehmen, daß die Elementgehalte des Gesamtkollektives annähernd einer logarithmischen Normalverteilung (Lognormalverteilung) folgen. Solche asymmetrischen linkssteilen Verteilungen, die rechts sehr flach auslaufen, sind in der Natur häufig zu finden. Eine anschauliche Erklärung dafür, daß sich ein bestimmtes Merkmal (hier: der Elementgehalt) nicht symmetrisch normalverteilt, ist oft dadurch gegeben, daß ein bestimmter Schrankenwert (hier: der Elementgehalt "0") nicht unterschritten werden kann (125,126). Wenn die Verteilung auf der linken Seite durch den Wert "0" begrenzt ist, kommt man durch Logarithmieren zu annähernd normalverteilten Werten: Durch das Logarithmieren wird der Bereich zwischen 0 und 1 in den Bereich zwischen $-\infty$ bis 0 überführt; der linke Teil der Verteilung wird also stark gestreckt, der rechte gleichzeitig stark gestaucht. Dies gilt in besonderem Maße dann, wenn die Standard-

abweichung groß ist im Vergleich zum Mittelwert. Für diese logarithmische Verteilungsfunktion können dann Mittelwert und Standardabweichung berechnet werden. Die Lognormalverteilung wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$y = \frac{1}{\sqrt{2\pi}s^2} \cdot \frac{1}{x} \cdot e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2s^2}} \quad \text{für } x > 0$$

(x: Abszissenwerte; y: Ordinatenwerte; s: Standardabweichung des Mittelwertes; μ : Mittelwert des Gesamtkollektives)

Setzt man in diese Gleichung die für die logarithmierte Verteilungsfunktion berechneten Daten (Mittelwert, Standardabweichung) ein, so kann man die dem erfaßten Merkmal (hier: Elementgehalt) zugrunde liegende logarithmische Verteilungsfunktion berechnen.

Für die Auswertung des vorliegenden Datenmaterials mußten also zunächst die Parameter der Verteilungsfunktionen berechnet werden, die sich für jedes Element aus den 125 Proben ergeben. Dazu waren folgende Schritte erforderlich:

1. logarithmische Transformation der Rohdaten x_i

$$x_{1-125}^{\text{Element}} \longrightarrow \ln x_{1-125}^{\text{Element}}$$

2. Berechnung des "logarithmischen Mittelwertes μ_i "

$$\overline{(\ln x_{1-125}^{\text{Element}})} = \mu$$

3. Berechnung des Schätzwertes der "logarithmischen Standardabweichung"

$$s(\ln x_{1-125}^{\text{Element}})$$

4. Einsetzen von μ und $s(\ln x_i)$ in die obige Gleichung und Berechnung der zugrundeliegenden Verteilungsfunktion.

Ziel der Auswertung war, die zwei überlagerten Verteilungen so weit zu separieren, daß eine Unterscheidung zwischen Probanden mit einer normalen Staub-Belastung und solchen mit beruflich bedingt erhöhten Werten möglich ist. Als Entscheidungskriterium dafür, ob ein Wert dem Normalkollektiv zugehört oder nicht, wurden willkürliche, durch numerische Integration ermittelte Flächengrenzen verwendet, die - gerechnet vom Konzentrationswert 0 an - einen bestimmten Anteil der Gesamtfläche unter der Verteilungsfunktion einschließen. In Anlehnung an Literaturangaben (125-127) wurde ein Grenzwert α_1 von 0.1% der Fläche gewählt, d.h. 99.9% der Gesamtfläche unter der Verteilungsfunktion entscheiden darüber, ob ein Wert als zum Normalkollektiv gehörig angesehen wird oder nicht. Eine noch größere Sicherheit der Entscheidung wird erzielt, wenn mit einem gewählten Wert $\alpha_2 = 0.01\%$ ein Anteil von 99.99% der Fläche betrachtet wird. Die Wahrscheinlichkeit $\alpha_2 = 0.01\%$ gibt an, daß man in einem von 10000 Fällen eine falsche Zuordnung trifft.

Für die weitere Auswertung der Analysendaten sind folgende Schritte notwendig:

5. Eliminieren der Probe mit dem höchsten Gehalt
 6. Berechnen der Parameter der Verteilungsfunktion, die sich aus dem verbleibenden Datensatz ergeben (Schritte 1-4)
 7. Berechnen der Konzentrationswerte x_1 und x_2 für $\alpha_1=0.1\%$ und $\alpha_2=0.01\%$ der neuen Verteilungsfunktion
 8. Prüfen, ob der eliminierte Konzentrationswert größer als x_1 bzw. x_2 ist oder nicht.
- Liegt der Wert oberhalb von x_2 , so kann er nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0.01% als zum Normalkollektiv gehörig ange-

sehen werden; der Proband wird in der Regel als staubbelastet eingestuft. Liegt der Wert im Bereich zwischen x_1 und x_2 , so kann er mit einer Wahrscheinlichkeit von 0.1% als zum Normalkollektiv gehörig angesehen werden; eine Staub-Belastung ist auch in diesen Fällen zu diskutieren. Die Entscheidung darüber wird häufig dadurch erleichtert, daß bei Vorliegen einer besonderen Belastung gleichzeitig mehrere Elementgehalte erhöht sind, so daß sie mindestens oberhalb von x_1 liegen. Liegt der zu überprüfende Wert unterhalb der Grenzkonzentration x_1 , so muß der Proband als zum Normalkollektiv gehörig betrachtet werden. Dies bedeutet, daß die Eliminierung dieses Wertes nicht zulässig ist und somit alle Daten zur Berechnung der Verteilungsfunktion und ihrer Grenzwerte x_1 und x_2 herangezogen werden müssen.

Kann der höchste Wert aufgrund der hier gewählten Kriterien verworfen werden, so wird der zweithöchste Wert ebenfalls eliminiert; die Parameter der Verteilungsfunktion werden mit dem weiter reduzierten Datensatz erneut berechnet. Die oben beschriebene Prozedur wird wiederholt, und es wird nach denselben Kriterien entschieden. Das Ausblenden des jeweils höchsten Konzentrationswertes der Verteilung wird so lange wiederholt, bis im Kollektiv keine Gehalte mehr vorhanden sind, die nicht mit mindestens 99,9%iger Wahrscheinlichkeit zur berechneten Verteilungsfunktion gehören. Eine weitergehende Aufteilung zwischen belasteten und unbelasteten Probanden ist anhand dieses Datenmaterials nicht mehr möglich.

Zur Prüfung, ob ein Merkmal einer Lognormalverteilung folgt, werden die zugehörigen Meßwerte häufig im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz aufgetragen. In dieser Arbeit werden dazu

die jeweiligen Häufigkeitssummen über den oberen Klassengrenzen aufgetragen. Werden die Werte gut durch eine Gerade beschrieben, so kann man von einer Lognormalverteilung ausgehen. Die Auftragung jeweils aller 125 Analysendaten für einen Elementgehalt zeigte diesen linearen Zusammenhang in keinem Fall unmittelbar: Erst nach der Bereinigung des Gesamtkollektivs durch Abtrennen der offensichtlich belasteten Probanden nach dem oben beschriebenen Verfahren ergaben sich bei den meisten Elementen lineare Zusammenhänge. Das rechnerische Vorgehen wird also durch den Vergleich der Diagramme des vollständigen und des bereinigten Datensatzes gerechtfertigt.

5.3. Darstellung und Interpretation der Ergebnisse

Von den insgesamt zur Verfügung stehenden Lungenpräparaten wurden jeweils 2 getrennte Einwaagen aufgeschlossen und analysiert. Die Mittelwerte aus diesen Doppelbestimmungen sind für die einzelnen Elemente - zusammen mit den über die Probanden vorliegenden Informationen - der tabellarischen Aufstellung in Anhang H zu entnehmen.

Im folgenden werden die Ergebnisse für jedes analysierte Element getrennt vorgestellt. Dabei wird in den Abschnitten A zunächst versucht, einen Einblick darüber zu vermitteln, welche Möglichkeiten einer Staub-Exposition durch den Gebrauch bestimmter Werkstoffe gegeben sind. Dazu dient eine Aufstellung über wichtige allgemein-technische Verwendungszwecke des jeweiligen Metalls, die allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann. Die Abschnitte B machen Angaben dazu, wodurch der im Gewebe normalerweise vorhandene Elementpegel

("häufigste Gehalte", "Normalbereich") bedingt ist; welche essentiellen Funktionen das betreffende Element nach Literaturangaben besitzt und welche Auswirkungen die Inkorporation verschiedener Schwermetalle auf den menschlichen Organismus haben kann. Nach dem Überblick über die physiologischen und speziell über die toxikologischen Wirkungsweisen des Metalls schließt sich die Interpretation möglicher Expositionen anhand der eigenen gemessenen Daten und aufgrund der erfragten beruflichen Tätigkeit an. Jedem Kapitel wird die Auftragung der Datensätze im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz beigelegt; die tabellarischen Übersichten sind dem Anhang I zu entnehmen.

5.3.1. Aluminium

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Aluminium, das in der Erdkruste häufigste metallische Element, kommt in der Natur weitverbreitet in Silikaten wie Glimmer und Feldspat, als Oxihydrat (Bauxit) und als Kryolith (Na_3AlF_6) vor. Aluminium ist ein zähes, weißglänzendes Metall, das man aufgrund seiner Dehnbarkeit zu sehr feinen Drähten ziehen, zu dünnen Blechen walzen und zu feinsten Folien (bis 0.004 mm) aushämmern kann. Bei höherer Temperatur ($> 600^\circ\text{C}$) nimmt es eine körnige Struktur an und kann zu Gieß und Pulver weiterverarbeitet werden. Das kompakte Metall läßt sich schweißen und löten.

Als wichtigstes Leichtmetall findet Aluminium in der Technik verschiedenartige Verwendung; Dabei wird der größte Teil des reinen Aluminiums zu Legierungen verarbeitet, die wegen ihrer geringen spezifischen Masse und ihrer hohen Festigkeit vor allem im Flugzeugbau und in der Automobilindustrie Verwendung finden.

Reinaluminium selbst dient als Kabelmaterial für elektrische Leitungen, in Form dünner Überzüge als Rostschutz für Eisengegenstände sowie zur Anfertigung von Küchengeräten, Kesseln und Lagergefäßen. Ferner wird es als Pulver für rostschützende Öl- und Lackanstriche und zur Herstellung von Sprengstoffen eingesetzt; als Grieß verwendet man es zur Gewinnung anderer Metalle (Thermitverfahren), als Folie für Verpackungszwecke. Zu den wichtigsten Aluminiumverbindungen gehört das Aluminiumoxid (Al_2O_3 ; Tonerde), das in der Natur als Korund und Schmirgel vorkommt und vor allem als Schleif- und Poliermittel verwendet wird. Außerdem wird Al_2O_3 zur Herstellung feuerfester Materialien (Tiegel, Korundstein) eingesetzt. Für Aluminiumsulfat ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$) sind verschiedene Verwendungszwecke bekannt: Der größte Teil wird zum Leimen von Papier verwendet; weiterhin wird diese Verbindung zum Gerben von Häuten (Alaungerbung) und als Beizmittel in der Zeugfärberei eingesetzt. Einige Aluminiumverbindungen werden aufgrund ihrer eiweißfällenden und antiseptischen Eigenschaften auch in der Medizin, Pharmazie und Kosmetik verwendet.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Bis heute ist die physiologische Bedeutung des Aluminiums als essentielles Spurenelement noch nicht eindeutig erwiesen (135); Mangelerkrankungen sind bis heute nicht bekannt. Der stark variierende Aluminium-Gehalt im Blut wird auf die unterschiedliche Aluminium-Zufuhr durch Trinkwasser und Nahrungsmittel erklärt: Das Grund- und Leitungswasser weist z.T. große Schwankungen des Aluminium-Gehaltes auf, weil in den Aufbereitungsanlagen der Wasserwerke trübende organische Bestandteile u.a. mit Hilfe

von Aluminiumsulfat ausgefällt werden. Da sich Aluminium in manchen Pflanzen anreichert, findet man in Nahrungsmitteln pflanzlicher Herkunft bis zu 100-fach höhere Aluminium-Gehalte als in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft. Nach heutigen medizinischen Erkenntnissen ist die Retention des mit der Nahrung aufgenommenen Aluminiums bei nierengesunden Menschen sehr gering, eine Kumulation des Metalls findet nur bei Nierenversagen statt.

Obwohl Aluminium in biologischen Systemen ein weitverbreitetes Metall ist, weisen viele Untersuchungen darauf hin, daß dem Element bei höherer Gewebekonzentration eine toxische Bedeutung beigemessen werden muß. Diese lokale Toxizität äußert sich meist in einer Schädigung des Respirationstraktes. Durch chronische Inhalation von Aluminium-Staub werden Lungenfibrosen hervorgerufen. Dies wurde bei Arbeitern der Leichtmetallindustrie beobachtet und bei solchen, die mit dem Abbau von Bauxit beschäftigt sind. Dabei hängt der Grad der Belastung wesentlich von der Konzentration des Aluminiums in der inhalierten Luft sowie von der zeitlichen Dauer der Exposition ab. Sehr viel Feinstaub mit Partikelgrößen $< 5 \mu\text{m}$, der maßgebend für das Auftreten einer Staublungenerkrankung ist (Aluminoase), entwickelt sich besonders beim Feinstampfen, Sieben und Mischen von metallischem Aluminium.

C. Experimentelle Daten

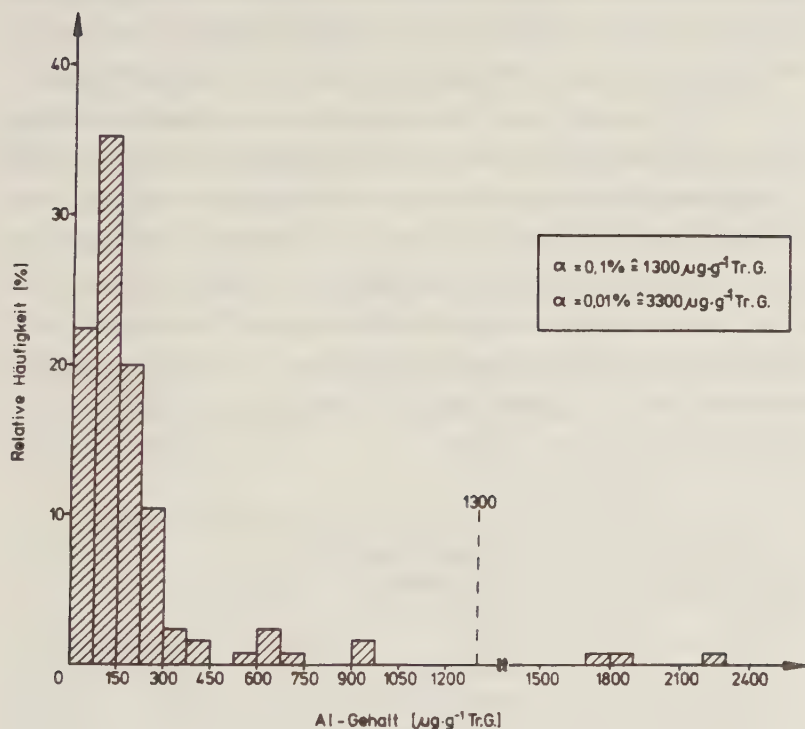


Abb. 5.4 Histogramm der Aluminium-Gehalte

Aus der nach Kap. 5.2 berechneten Verteilungsfunktion wurde ein Grenzwert von $1300 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$ (Wahrscheinlichkeit $\alpha_1=0.1\%$) ermittelt; für die strenger gefaßte Wahrscheinlichkeit $\alpha_2=0.01\%$ beträgt die Grenzkonzentration aufgrund der recht breit verlaufenden Verteilung $3300 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$. Oberhalb von $1300 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ liegen die Gehalte dreier Probanden, die aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit verstärkt Aluminium-Staub inhaliert haben.

Aus den persönlichen Daten dieser Probanden ist ersichtlich, daß es sich um zwei Bergleute handelt, die unter Tage gearbeitet haben, und um einen Beschäftigten aus der chemischen Industrie, der u.a. Aluminium pulverisiert hat. Der hohe Aluminium-Gehalt in den Lungen der Bergleute stammt wahrscheinlich aus aluminiumhaltigen Silikaten, denn nach Literaturangaben (136,137) können in verschiedenen Kohlesorten bis zu 10% Aluminium enthalten sein. Im oberen Bereich des Normalkollektivs liegen die Aluminium-Werte weiterer Probanden, die als Bergleute tätig waren oder aber mit Aluminium bzw. seinen Verbindungen als Werkstoffen in Berührung gekommen sein können. Eine genauere Aufstellung über die beruflichen Tätigkeiten der hier diskutierten Probanden kann Tab. 5.4 entnommen werden.

Nr.	Al-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	angegebene beruf- liche Tätigkeit
1	2310	Bergmann
2	1820	Bergmann
3	1740	Arbeiter in chemischer Industrie
---	-- 1300 --	α (0.1%)
4	967	Maschinenschlosser
5	944	Bergmann
6	686	Schlosser
7	626	Bergmann
8	623	Elektriker
9	612	Ofenarbeiter
10	581	Schlosser

Tab. 5.4 Vom Normalbereich der Aluminium-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

Aufgrund der vorliegenden Daten und ihrer Verteilung können nur die drei Probanden mit den höchsten Aluminium-Gehalten als vom Normalkollektiv abweichende Fälle betrachtet werden. Diese Entscheidung wird durch die Auftragung der Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz unterstützt (Abb. 5.5). Die Darstellung aller Daten führt zu einer nach oben hin gekrümmten Kurve; durch Berechnung der Häufigkeitssummen unter Auslassen der drei höchsten Werte ergibt sich eine Gerade. Die Wahl dieser Grenzwerte erscheint also gerechtfertigt, doch muß hier - wie bei allen anderen Elementen auch - berücksichtigt werden, daß diese Grenzwerte nur für das vorliegende Datenmaterial als verbindlich angesehen werden dürfen und nicht ohne Einschränkungen übertragbar sind.

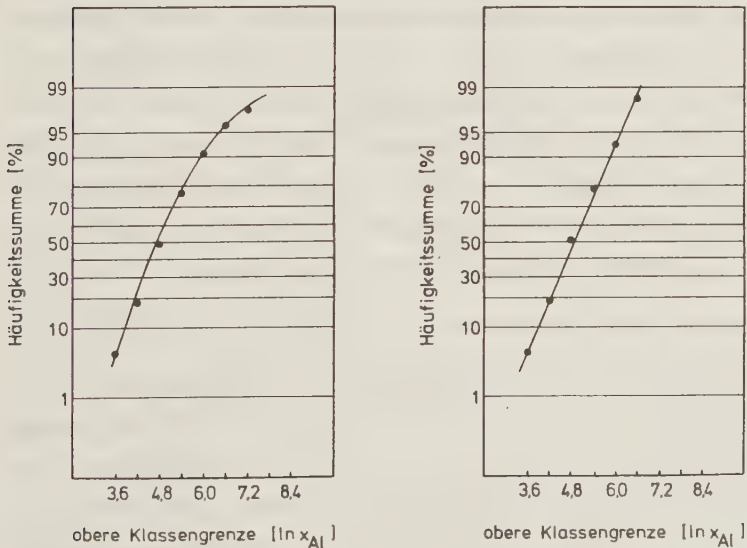


Abb. 5.5 Darstellung der Aluminium-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.2. Beryllium

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Beryllium gehört zu den selteneren Metallen; sein Anteil in der oberen Erdkruste beträgt etwa 0,001%. Als Berylliummineral findet man am häufigsten den Beryll ($\text{Be}_3\text{Al}_2[\text{Si}_6\text{O}_{18}]$) in der Natur. Die Gewinnung aus den Erzen ist recht aufwendig.

Beryllium ist ein graues, in technischer Qualität sehr hartes und bei Raumtemperatur sprödes Leichtmetall. Wegen seines hohen Schmelzpunktes und seines geringen Einfangquerschnitts für Neutronen findet Beryllium ausgedehnte Verwendung als Konstruktionsmaterial für Kernreaktoren. Es dient auch als Legierungsbestandteil vor allem in Kupfer-Beryllium-Legierungen; durch seinen Zusatz wird die Härte des Kupfers erheblich gesteigert und die Bruch- und Biegefestigkeit der Bronzen erhöht. Nickel-Beryllium-Legierungen eignen sich u.a. zur Herstellung chirurgischer Instrumente. In der Leuchtstoffindustrie wird Beryllium bei der Herstellung fluoreszierender Lampen eingesetzt.

Berylliumoxid (BeO) wird besonders für die Herstellung hitzebeständiger Materialien verwendet, andere Berylliumverbindungen u.a. für die Herstellung optischer Gläser.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Von Beryllium ist bis heute eine essentielle Bedeutung nicht bekannt. Es gibt z.B. keine eindeutigen Hinweise darauf, daß im Organismus durch Beryllium-Mangel krankhafte Veränderungen entstehen. Obwohl es bisher keine Anzeichen dafür gibt, daß die allgegenwärtige Beryllium-Konzentration einen schädigenden Einfluß ausübt, existieren Vermutungen, daß in der Kohle enthal-

tenes Beryllium und damit solches aus den Abgasen von Kraftwerken möglicherweise umweltgefährdend und gesundheitsschädlich ist.

Beryllium ist als Metall und in Form seiner Verbindungen als akkumulationsfähiges Gift bekannt. Als Staub eingeatmet, führen diese biologisch sehr aktiven Substanzen zu entzündlichen und granulomatösen Gewebsveränderungen, die meist einen tödlichen Verlauf nehmen (Berylliose). Man unterscheidet die chronische und akute Berylliose. Die chronische Schädigung entsteht durch eine langandauernde Inhalation auch sehr niedriger Konzentrationen berylliumhaltiger Stäube. Das Lungengewebe wird durch die granulomatösen Entzündungen langsam verändert; das morphologische Erscheinungsbild dieser Erkrankung ähnelt der "Boeck'schen Sarkoidose". Bei der akuten Berylliose sind insbesondere die oberen Luftwege betroffen. Die akute Pneumonitis nach einer erheblichen Exposition kann sich - wenn sie nicht erkannt wird - ebenfalls in eine chronische Berylliose umwandeln.

Auch eine kurzzeitige Berührung mit Beryllium bzw. seinen Salzen (besonders den Fluoriden und Sulfaten) führt bei sensiblen Personen sehr schnell zu Haut-, Bindehaut- und Schleimhauterkrankungen (Beryllium-Dermatitis). Oftmals bilden sich dabei Geschwüre, die nur sehr schwer heilen.

Für die Verarbeitung von Beryllium und seinen Verbindungen sind daher sehr scharfe Arbeitsschutzvorschriften erlassen worden: Verbindlich ist die Benutzung von Gesichtsmasken, Schutzanzügen, Duschschleusen, Luftfilteranlagen usw. . Da der finanzielle Aufwand zum Schutze des Personals beträchtlich ist, gibt es nur wenige Fabriken in der Welt, in denen Beryllium erzeugt und verarbeitet wird.

C. Experimentelle Daten

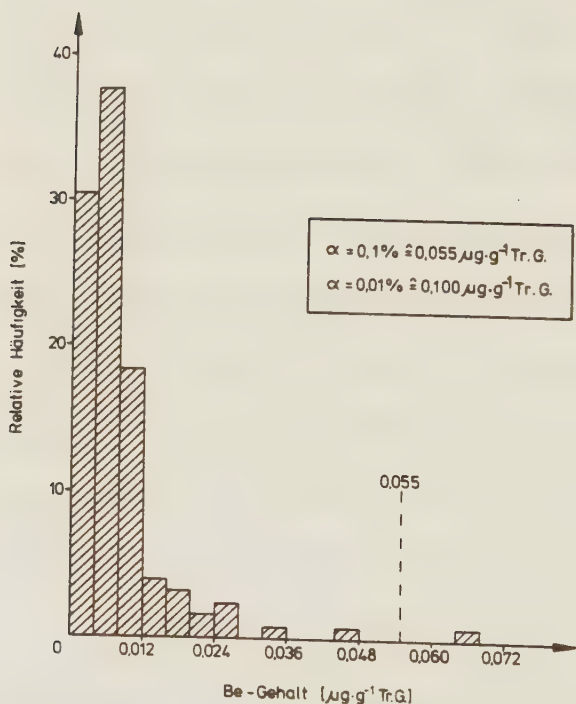


Abb. 5.6 Histogramm der Beryllium-Gehalte

Wie aus Abb. 5.6 ersichtlich ist, liegt die Mehrzahl der Beryllium-Gehalte des Kollektivs unterhalb von $0,03 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. Die zwei höchsten Werte sind den bereits erwähnten Bergleuten zuzuordnen, die auch die höchsten Aluminium-Gehalte im Lungengewebe aufwiesen. $0,035 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ lieferte die Analyse des Lungengewebes eines Schmelzofenarbeiters; dieser wurde ebenfalls bereits in der Gruppe der Probanden mit erhöhtem Aluminium-Gehalt erwähnt (Tab. 5.4). Die sich vom Normalkollektiv der unbelasteten

ten Probanden abhebenden erhöhten Beryllium-Werte sind in Tab. 5.5 zusammengestellt.

Nr.	Be-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	angegebene beruf- liche Tätigkeit
1	0.068	Bergmann
---	-- 0.055 --	α (0.1%)
2	0.046	Bergmann
3	0.035	Ofenarbeiter

Tab. 5.5 Vom Normalbereich der Beryllium-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

Die Auswertung der Verteilungsfunktion ergab für Beryllium Grenzwerte zwischen Normalkollektiv und den Fällen einer beruflichen Belastung von $0.055 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ($\alpha_1=0.1\%$) bzw. $0.100 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ($\alpha_2=0.01\%$). Damit kann nur der höchste Wert des Gesamtkollektivs mit 99.9%iger Wahrscheinlichkeit als nicht zum Normalkollektiv gehörig angesehen werden. Die Darstellung im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz in Abb. 5.7 belegt dies.

Die röntgenologische Manifestation einer chronischen Berylliose ist uncharakteristisch und birgt die Gefahr von Fehldiagnosen (138-141): Sowohl granulomatöse als auch knötchenförmige oder streifige Gewebsveränderungen können allein oder in Kombination auftreten und leicht zu einer Verwechslung der Berylliose mit der Boek'schen Sarkoidose führen. Daher wird oft versucht, mit Hilfe einer Differentialdiagnose den unspezifischen Befund zu klären; dazu werden in den meisten Fällen neben den röntgenologischen und pulmonalen Befunden die Expositionsgeschichte des Probanden sowie die Beryllium-Gehalte in Blut und Urin zur Beurteilung herangezogen. In der vorliegenden Arbeit

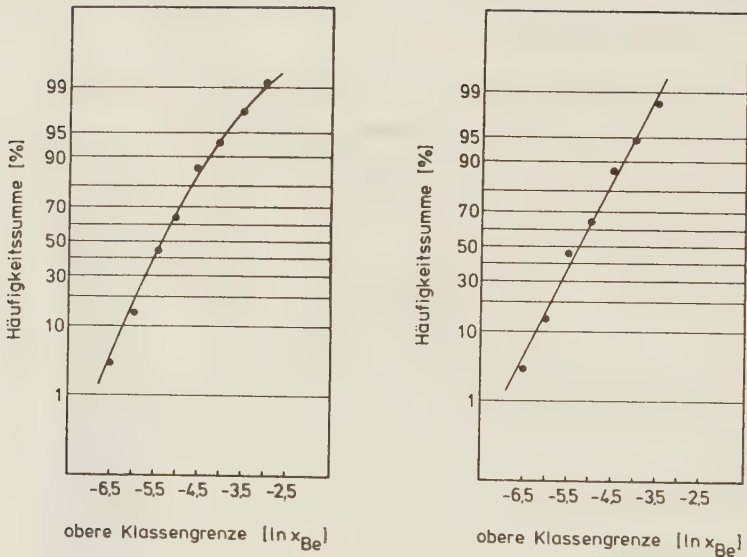


Abb. 5.7 Darstellung der Beryllium-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

wird ein zusätzliches Entscheidungskriterium angeboten: Ist von dem betreffenden Probanden aufgrund eines operativen Eingriffs eine Gewebeprobe vorhanden, so kann mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie eindeutig zwischen Sarkoidose und Berylliose unterschieden werden. Der im Gewebe des betroffenen Probanden gefundene Beryllium-Gehalt wird mit dem Normalbereich der Beryllium-Konzentrationen im Lungengewebe unbelasteter Probanden verglichen; in den meisten Fällen wird dann eine klare Entscheidung möglich sein.

5.3.3. Cobalt

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Cobalt kommt in der Natur stets in Begleitung von Nickel und gewöhnlich auch von Arsen vor. Die wichtigsten Cobalt-Mineralien sind Speiscobalt (CoAs_2), Cobaltglanz (CoAsS) und Cobaltkies (Co_3S_4).

Cobalt ist ein hartes, bläulich weißes, ferromagnetisches Metall, das vor allem als Bestandteil korrosionsbeständiger Legierungen und für Permanentmagnete von größter Wichtigkeit ist. Eine Mischung aus Cobalt und Wolframcarbid dient zur Herstellung besonders widerstandsfähiger Hartmetalle; u.a. für die Schneiden von Werkzeugstählen (Widia). Cobaltoxide und -carbonate finden als Glasurfarben Verwendung in der Glas-, Email- und Keramikindustrie; Cobaltoxide werden ferner als Ausgangsmaterial für Sikative und Katalysatoren eingesetzt. Cobaltchlorid und -sulfat werden u.a. in der Landwirtschaft als Mineralstoff-Ergänzung zum Viehfutter verwendet.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Cobalt ist das einzige Spurenelement, bei dem schon früh eine gesicherte biologische Funktion nachgewiesen werden konnte; Mit 4.3 Gewichts-% ist es in Vitamin B_{12} enthalten. Ein auf Cobalt beschränkter Mangel ist beim Menschen nicht bekannt; vielmehr liegt in solchen Fällen ein allgemeiner Vitaminmangel vor. Hautschädigungen durch das Einwirken von Cobaltsalzen sind sehr selten, so daß man davon ausgehen kann, daß bei einer entsprechenden Erkrankung eine besondere Empfindlichkeit des Betroffenen vorliegt. Umstritten ist dagegen die Schädigung der

Atmungsorgane durch das Einatmen cobalthaltiger Stäube. Mehrere Autoren (142-144) berichten über einzelne Fälle einer bronchopulmonalen Schädigung bei Arbeitern, die mit der Herstellung von Hartmetallen beschäftigt sind (Hartmetallunge). Da die Anzahl der betroffenen Personen bis heute aber sehr gering ist, herrscht die Meinung vor, daß ein persönlicher Sensibilitätsfaktor für das Auftreten einer Hartmetallfibrose entscheidend sein muß. Dabei ist auch noch nicht eindeutig geklärt, ob die Gesamtheit des Staubes oder nur einzelne Partikelsorten für die Erkrankung verantwortlich sind.

Die Diskussion einer möglichen Toxizität des Cobalts steht noch am Anfang, da die Bestimmung der "normalen" Cobalt-Gehalte erst mit der ausgereiften Technik der flammenlosen Atomabsorptionsspektrometrie zuverlässig möglich wurde. Umfassende Übersichtsarbeiten, die sich mit der Unterscheidung von normalen und belasteten Probanden beschäftigen, fehlen daher bis heute noch.

C. Experimentelle Daten

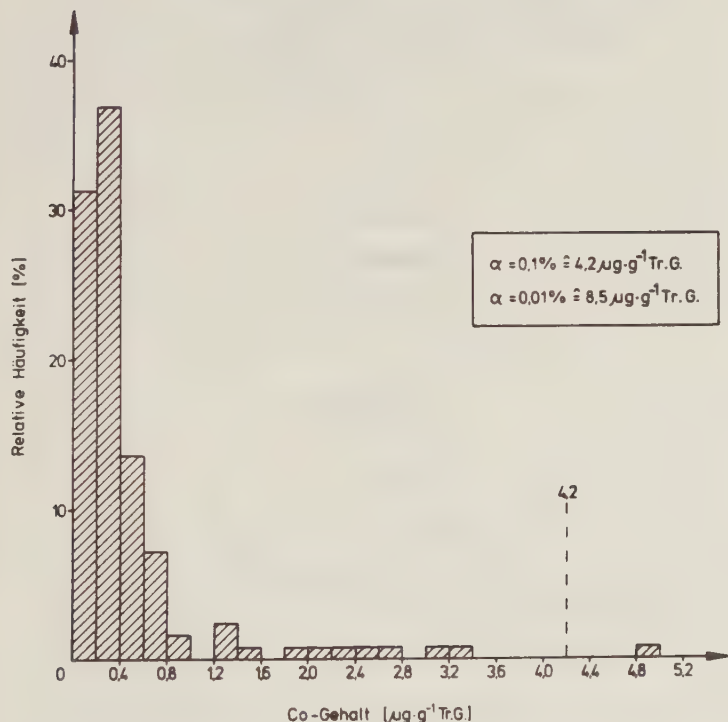


Abb. 5.8 Histogramm der Cobalt-Gehalte

Wie aus Abb. 5.8 hervorgeht, liegen etwa 90% der ermittelten Gehalte unterhalb von $1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. Der im Cobalt-Histogramm höchste Wert ist einem Probanden zuzuordnen, der als Elektroschweißer gearbeitet hat. Sein Cobalt-Gehalt im Lungengewebe liegt so hoch, daß er nur noch mit 0.1%iger Wahrscheinlichkeit als zum Normalbereich gehörig gezählt werden kann. Die übrigen Cobalt-Gehalte müssen alle dem Normalbereich zugeordnet werden. In Tab. 5.6 sind die Probanden mit Cobalt-Gehalten über $1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$ zusammengestellt.

Nr.	Co-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	angegebene beruf- liche Tätigkeit
1	4.9	Elektroschweißer
---	-- 4.2 --	α (0.1%)
2	3.3	Maler
3	3.1	Stahlgießer
4	2.7	Schlosser
5	2.5	Sekretärin
6	2.3	Bergmann
7	2.1	Werkzeugschleifer
8	1.9	Schüler
9	1.4	Krankenschwester
10	1.3	Schlosser
11	1.3	Klempner
12	1.2	Maler

Tab. 5.6 Vom Normalbereich der Cobalt-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

In Tab. 5.6 fallen drei Probanden auf, die sich nicht in die Gruppe der Personen einreihen lassen, bei denen eine Erhöhung des Cobalt-Gehaltes durch die angegebene berufliche Tätigkeit erklärt werden kann: Eine Sekretärin (Nr. 5), ein Schüler (Nr. 8) und eine Krankenschwester (Nr. 9). Bei diesen drei Probanden ist vermutlich nicht die berufliche Tätigkeit für den leicht erhöhten Cobalt-Gehalt im Lungengewebe verantwortlich, möglicherweise aber ihr Wohnort: Alle drei stammen aus einer Großstadt mit hoher industrieller Belastung; zudem wohnen die Probanden im gleichen Teil der Stadt, nur wenige Straßen voneinander getrennt. An diesem Beispiel wird deutlich, daß das Gesamtkollektiv heterogen zusammengesetzt ist und nicht nur zwei-

schen "Normalen" und Fällen einer ausgesprochenen beruflichen Belastung unterschieden werden kann. Möglicherweise können auch regional bedingte Einflüsse wirksam werden - für eine sachgerechte Beurteilung solcher Einflußgrößen reichen die vorliegenden Informationen jedoch nicht aus. Im Rahmen dieser Arbeit kann daher nur der Elektroschweißer aufgrund des auswertbaren Datenmaterials als Proband mit deutlich erhöhtem Gehalt betrachtet werden; die Auftragung im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz ändert sich durch seinen Fortfall bei der 2. Berechnung allerdings nur wenig (Abb. 5.9).

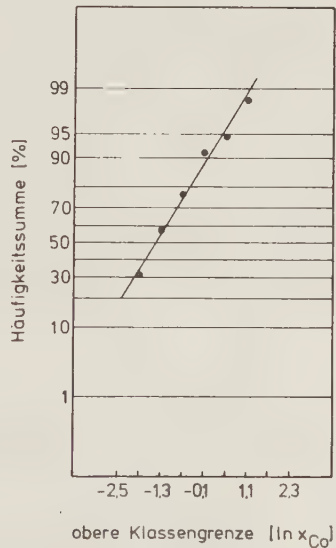
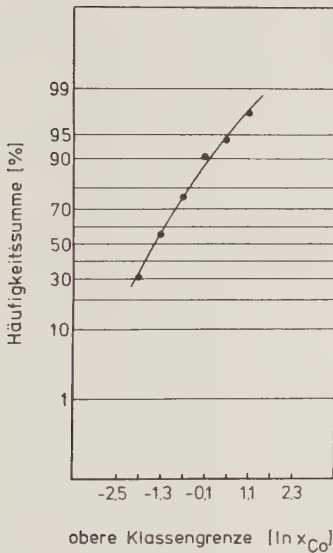


Abb. 5.9 Darstellung der Cobalt-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.4. Chrom

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Chrom kommt in der Natur hauptsächlich als Chromeisenstein (Chromit, FeCr_2O_4) und seltener als Rotbleierz (Krokoit, PbCrO_4) vor.

Chrom ist ein silberglänzendes, hartes und sprödes Metall. Als Legierungsbestandteil verbessert es in Gußeisen und Bau-
stählen die mechanischen Eigenschaften, erhöht Härte und Verschleißfestigkeit. Es ist gegenüber normalen Korrosionsmitteln extrem widerstandsfähig, was seine häufige Anwendung als elektrolytisch aufgetragener Schutzüberzug erklärt ("Verchromen"). Reines Chrom ist wichtiger Bestandteil eisenfreier Legierungen: Eisenfreies Chrom ist die Basis für hitzebeständige Legierungen mit Nickel, z.B. für Heizleiter, Thermoelemente u. dgl. . Sonderlegierungen mit Chrom und anderen hochschmelzenden Metallen werden vor allem in der Raketentechnik und im Flugzeugbau eingesetzt. Unter den Stahlsorten mit variierendem Chrom-Gehalt sind vor allem Vergütungsstähle (1-3% Cr), Werkzeugstähle (10-12% Cr), rostfreie (12-20% Cr) sowie hitzebeständige Stähle (14-26% Cr) zu nennen. In seinen chemischen Verbindungen tritt Chrom hauptsächlich 2-, 3- und 6-wertig auf. Natriumdichromat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) ist das technisch wichtigste Chromat. Es wird in der Textilindustrie als Beize für Wolle, Baumwolle, Seide und Synthetika eingesetzt; die Lederindustrie benutzt es neben dem Chromalaun ($\text{KCr}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$) und dem Chromsulfat ($\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$) zur Gerbung von Ledern (Chromgerbung). Natriumdichromat wird zur Oberflächenbehandlung von Metallen eingesetzt (Beizen von

Stahl, Aluminium, Magnesium u.a. Metallen). Die Fähigkeit der Chromate, Gelatine und Eiweißstoffe unter Lichteinwirkung in eine unlösliche Form zu überführen, wird in der Druckindustrie in großem Maßstab genutzt. Zahlreiche Holzschutzmittel enthalten als Imprägnierbasis Natrium- oder Ammoniumdichromat. Blei- und Cadmiumchromate werden als rotgelbe Farbpigmente den Malerfarben zugesetzt (PbCrO_4 (gelb); $\text{PbCrO}_4 \cdot \text{Pb(OH)}_2$ (rot)).

Chromfluorid und Chromnitrat finden ebenfalls Verwendung in der Textilindustrie zum Beizen von Wolle und Baumwolle (Wollfarben); ein Zusatz von Chromacetat verbessert dabei die Lichtechtheit und die Anfärbbbarkeit solcher Textilien. Chromphosphat und Chromfluorid werden bestimmten Rostschutzfarben als Pigmente mit korrosionshemmenden Eigenschaften zugemischt. Chromoxid (Cr_2O_3) findet als verwitterungs- und temperaturbeständiges Grünpigment (Zinnobergrün) häufige Anwendung als Zusatz in Leim-, Öl- und Lackfarben, weiterhin zum Einfärben von Glaswaren, als Schmelzfarbe in der Keramikindustrie und als Druckerfarbe. Wegen seiner großen Härte wird es auch zu Poliermitteln weiterverarbeitet.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Metallisches Chrom ist infolge seiner Unlöslichkeit praktisch unschädlich für den Organismus. Dagegen sind lösliche Verbindungen vielfach giftig, wobei die Verbindungen mit 6-wertigem Chrom als etwa 100mal toxischer einzuordnen sind als die 3-wertigen Verbindungen des Chroms.

Über die physiologische Wirkungsweise des Chroms ist bis heute - nicht zuletzt wegen der schwierigen Bestimmung in

der Nähe der Nachweisgrenze vieler analytischer Verfahren (18,145) - nur sehr wenig bekannt; wahrscheinlich ist Chrom als Aktivator der Insulinwirkung ein klinisch gesehen wichtiges Bioelement. Der genaue Mechanismus der Chrom-Absorption im Körper ist bis heute unbekannt; fest steht aber, daß 6-wertiges Chrom viel besser absorbiert wird als 3-wertiges, vor allem in Form biologischer Komplexe.

Eine chronische Exposition mit Chromstaub ist nach dem heutigen Wissensstand krebserzeugend. In chromatverarbeitenden Betrieben wurden überdurchschnittlich hohe Raten an Lungenkrebserkrankungen festgestellt. Vermutungen weisen darauf hin, daß die carcinogene Wirkung des Chromates durch die gleichzeitige Inhalation von Zigarettenrauch wesentlich verstärkt wird.

C. Experimentelle Daten

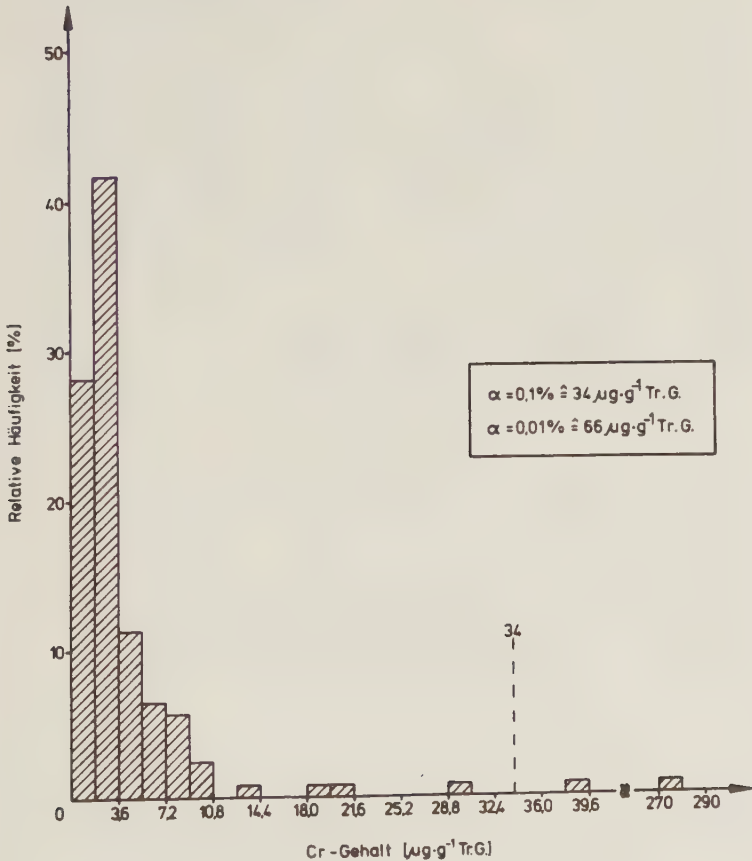


Abb. 5.10 Histogramm der Chrom-Gehalte

Abb. 5.10 zeigt, daß sich die Chrom-Gehalte des Normalkollektives zu über 90% zwischen 0.1 und $10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$ bewegen. Einzelne Proben weisen etwas höhere Werte auf; bei einem Stahlgießßer wurde sogar das fast 100fache der normalerweise im Lungengewebe vorhandenen Gehalte gefunden. Der eben-

falls oberhalb der Grenze von $\alpha_1=0.1\%$ liegende Wert mit etwa $38 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ wurde im Lungengewebe eines Elektroschweißers gefunden. Anhand der oben abgehandelten Verwendungsmöglichkeiten des Chroms erscheinen beide Befunde verständlich. Auch die übrigen, leicht erhöhten, aber dennoch zum Normalkollektiv zu zählenden Chrom-Werte ($> 10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) können mit einer berufsbedingten Inhalation von Chromstaub erklärt werden. Tab. 5.7 stellt die Informationen über diese Einzelfälle zusammen.

Nr.	Cr-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Tr.G.]	angegebene berufliche Tätigkeit
1	279	Stahlgießer
2	38	Elektroschweißer
---	-- 34 --	α (0.1%)
3	30	Plakatsmaler
4	21	Sägewerkerarbeiter
5	20	Ledergerber
6	14	Arbeiter in chemischer Industrie

Tab. 5.7 Vom Normalbereich der Chrom-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

Aufgrund der berechneten Verteilungsfunktion und ihrer Grenzwerte für $\alpha_1=0.1\%$ und $\alpha_2=0.01\%$ können nur der Stahlgießer, dessen Chrom-Gehalt im Lungengewebe weit oberhalb der berechneten Grenzwerte lag, und der Elektroschweißer mit einem Wert über der 0.1%-Marke als belastet angesehen werden. Die Auftragung im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz rechtfertigt diese Entscheidung (Abb. 5.11).

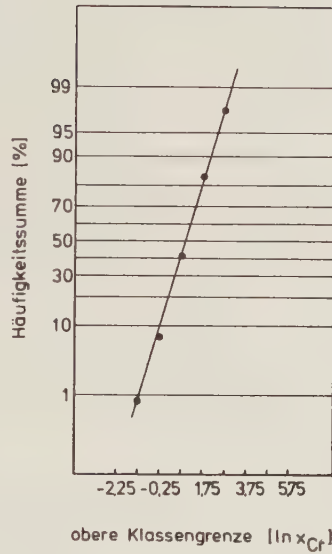
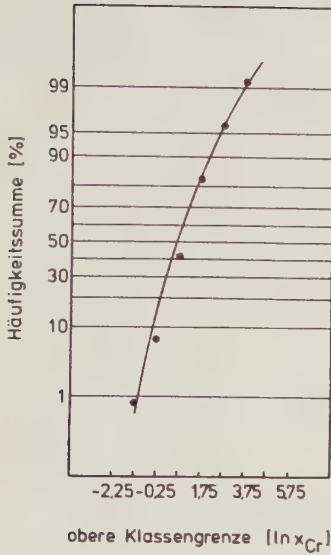


Abb. 5.11 Darstellung der Chrom-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.5. Kupfer

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Kupfer findet sich als edles Metall in kleinen Mengen gediegen in der Natur, meist jedoch in gebundenem Zustand entsprechend seinem metallischen Charakter als Oxid, Sulfid, Arsenid, Chlorid und Carbonat. Über 200 Kupfer-Mineralien sind bekannt; einige der wichtigsten sulfidischen Kupfererze sind der Kupferkies (Chalkopyrit, CuFeS_2), das Buntkupfererz (Bornit, Cu_3FeS_3), der Cubanit (CuFe_2S_3) und der Kupferglanz (Chalkosin, Cu_2S). Unter den oxidischen Erzen sind das Rotkupfererz (Cuprit, Cu_2O), der grüne Malachit ($\text{Cu}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3$) und die blaue Kupferlasur (Azurit, $\text{Cu}_3(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_2$) von größerer Bedeutung.

Kupfer ist ein zähes, weiches, schmiedbares und dehnbares rötliches Metall, das sich zu sehr feinem Draht ausziehen und zu äußerst dünnen, grün durchscheinenden Blättchen ausschlagen läßt. In seiner hohen thermischen und elektrischen Leitfähigkeit wird es nur noch vom Silber übertroffen.

Kupfer zählt zu den ältesten Gebrauchsmetallen. Es dient in großem Umfang zur Herstellung von Legierungen; unter diesen seien vor allem diejenigen mit Zink (Messing), Zinn (Bronzen), Aluminium (Aluminiumbronzen) und Nickel (Konstantan) erwähnt. Wegen seiner ausgezeichneten elektrischen Leitfähigkeit dient Kupfer in der Elektroindustrie zur Herstellung von Kabeln und Leitungen; aufgrund seiner Korrosionsbeständigkeit an der Luft zu Dachbedeckungen und wegen seiner guten Wärmeleitfähigkeit zur Herstellung von Heizrohren, Kühlschlangen usw. . Von den Kupferverbindungen ist vor allem das Kupferoxid (Cu_2O) von

Bedeutung, das als Schädlingsbekämpfungsmittel in zahlreichen Fungiziden, Herbiziden, Algiziden, Holzschutzmitteln und Saatgutbeizen zu finden ist. Als Mineralfarbe wird es für Schiffsbodenanstriche (gegen Bewuchs und Fäulnis) eingesetzt, ebenso wie das Kupferhydroxid ($\text{Cu}(\text{OH})_2$).

Als Farbstoffe sind vor allem Kupferacetate, -carbonate, -hydroxide und -sulfate (Azofarbstoffe, Kupferblau) von Wichtigkeit; dies sowohl in der Kunstseide-Industrie als auch zur Glas-, Email- und Keramik-Herstellung.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Kupfer ist ein unentbehrliches Spurenelement. Als lebensnotwendiger Mikronährstoff ist es bei Pflanzen an der Photosynthese beteiligt; im tierischen und menschlichen Organismus werden verschiedene Oxidationsvorgänge über spezielle Kupfer/Eiweißverbindungen enzymatisch gesteuert. Die ersten Enzyme, in denen ein essentieller Einfluß des Kupfers nachgewiesen werden konnte, waren die Tyrosinasen, die die Bildung von Melaninpigmenten in verschiedenen Pflanzen und Tieren katalysieren. Die in Pflanzen und Mikroorganismen weitverbreitete Ascorbinsäure-Oxidase katalysiert die Oxidation der Ascorbinsäure; die Cytochrom-Oxidase enthält Hämoglobin und Kupfer im molekularen Verhältnis 1:1. Ein Vergleich mit der physiologischen Bedeutung des Eisens liegt nahe; wahrscheinlich beeinflusst das Kupfer sogar über den Eisenstoffwechsel direkt die Hämoglobin-Synthese.

Die Frage nach chronischen Gesundheitsschäden durch Kupfer-Mangel konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Sicher ist wohl, daß ein akuter Kupfer-Mangel schwere Gesundheits-

schäden - besonders bei Kleinkindern - hervorrufen kann, z.B. Anämien, vermindertes Wachstum, unvollständige Keratinbildung und Pigmentierung der Haare sowie Skelettveränderungen verschiedenster Art. Aber auch das Gegenteil, nämlich ein Kupfer-Überschuß, kann zu schwerwiegenden Erkrankungen führen. Bei der Wilson'schen Krankheit (146,147) ist der Kupfer-Spiegel im Gewebe infolge der Kupfer-Retention stark erhöht; die klinischen Symptome dieser recht seltenen Krankheit betreffen vor allem Leber, Hirn, Nieren und das Skelettsystem. Die Kupfer-Aufnahme aus Nahrungsmitteln unterliegt in Abhängigkeit von Ernährungsgewohnheiten und Umweltfaktoren (Bodenbeschaffenheit, geographische Lage, Düngemittel usw.) z.T. erheblichen Schwankungen. Natürliche Böden z.B. enthalten stark variierende Kupfergehalte. In den einzelnen Böden beobachtet man darüber hinaus eine unterschiedliche Mobilität des Kupfers, so daß auch in pflanzlichen Produkten sehr unterschiedliche Gehalte gefunden werden. Trotzdem erhält der Organismus bei einigermaßen ausgewogenen Ernährungsgewohnheiten ausreichende Kupfermengen, so daß es bei Erwachsenen nur selten zu einer krankhaften Erscheinung infolge eines Kupfer-Mangels kommt.

C. Experimentelle Daten

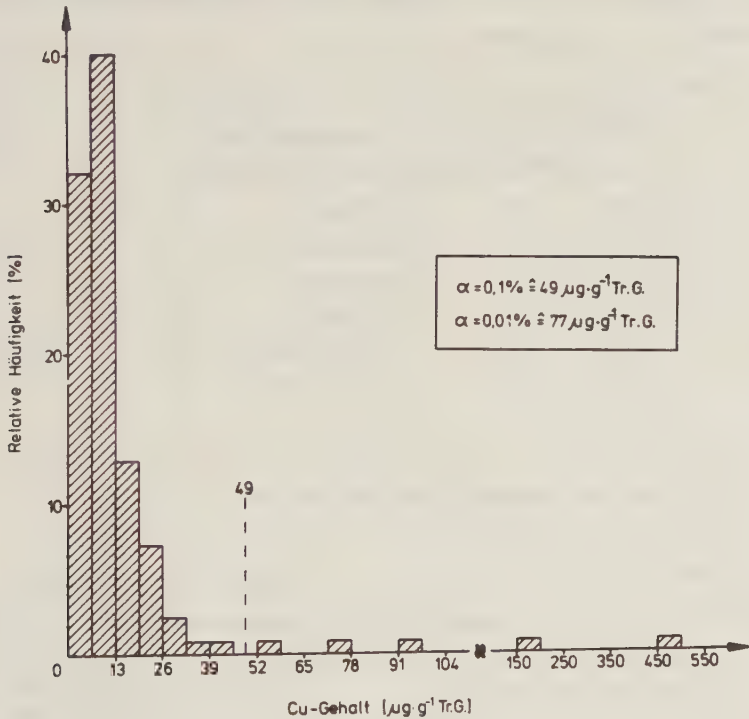


Abb. 5.12 Histogramm der Kupfer-Gehalte

Aus Abb. 5.12 geht hervor, daß über 90% der Probanden im Lungengewebe Kupfer-Konzentrationen unterhalb von $40 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ aufweisen. Die Gehalte einiger Probanden liegen allerdings z.T. deutlich höher. Den höchsten Wert von fast $500 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ lieferte die Gewebeanalyse bei einem Schlosser. Während in diesem Fall ein Zusammenhang mit der beruflichen Tätigkeit vermutbar und auch sinnvoll ist, kann in einigen der übrigen Fälle die Kupfer-Belastung allein aus den vorliegenden Informationen über die

einzelnen Probanden nicht geklärt werden. Tab. 5.8 stellt die Kupfer-Gehalte mit Werten $> 40 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$ für die infrage kommenden Personen zusammen.

Nr.	Cu-Gehalt [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	angegebene berufliche Tätigkeit
1	496	Schlosser
2	175	Sekretärin
3	96	Bergmann
4	76	Buchhalterin
5	54	Bankkaufmann
---	-- 49 --	α (0.1%)
6	41	Maler

Tab. 5.8 Vom Normalbereich der Kupfer-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

Bei den drei Probanden, die als Schlosser, Bergmann bzw. Maler tätig waren, erscheint eine Kupfer-Belastung infolge erhöhter Staub-Inhalation während der Ausübung ihrer beruflichen Tätigkeit möglich und verständlich. Solche Aspekte können aber nicht für die Interpretation der erhöhten Kupfer-Belastung der Sekretärin, der Buchhalterin und des Bankkaufmannes von Bedeutung sein. Bei der Sekretärin handelt es sich um die Probandin, die bereits durch einen - wahrscheinlich nicht berufsbedingten - leicht erhöhten Cobalt-Gehalt aufgefallen war. Hierbei waren Wohnort-bedingte Einflüsse diskutiert worden, doch diese Diskussion kann mit den Kupfer-Werten nicht fortgesetzt werden: Allein aufgrund der von den Probanden angegebenen Informationen lassen sich hier keine Gemeinsamkeiten zwischen Verhalten und Umwelt der Sekretärin, der Buchhalterin und dem Bankkaufmann

finden. Daß die Interpretation des vorliegenden Datenmaterials im Falle des Kupfers nur unbefriedigend ist, zeigt sich auch bei der Darstellung der Analysenwerte im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 5.13). Die Auftragung aller gemessenen Daten führt zu einer im oberen Bereich stark gekrümmten Kurve, die selbst nach Eliminieren der höchsten Werte (Gehalt für $\alpha_1 = 0.1\% \hat{=} 49 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$) nur schlecht durch eine Gerade ersetzt werden kann. Offensichtlich müssen für eine sachgerechte Deutung der Kupfer-Befunde des Gesamtkollektives noch andere Randbedingungen berücksichtigt werden, die aber mit den vorliegenden Informationen nicht faßbar sind.

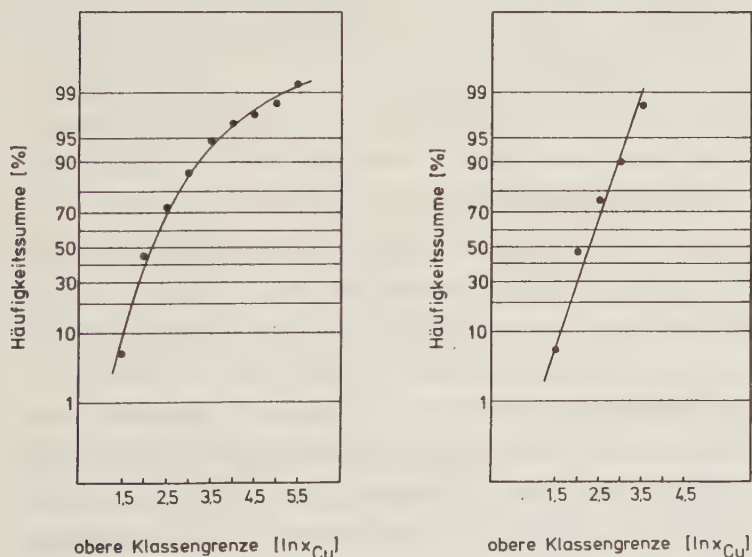


Abb. 5.13 Darstellung der Kupfer-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.6. Eisen

A. Vorkommen und technische Anwendung (128-132)

Nach Aluminium ist Eisen das zweithäufigste Metall und das vierthäufigste Element der Erdrinde (3.4%) überhaupt. Die wichtigsten Eisenerze sind Magnetkies (Fe₃O₄; Magnetit), Roteisenstein (Fe₂O₃; Eisenglanz, Hämatit), Brauneisenstein (FeCO₃; Siderit, Toneisenstein) und Eisenkies (FeS₂; Schwefelkies, Pyrit, Markasit).

Chemisch reines Eisen ist ein silberweißes, recht weiches und dehnbares Metall, das in dieser Form überwiegend für Eisenkerne von Transformatoren und Elektromagneten sowie für Sonderlegierungen verwendet wird. Fast alles technische Eisen ist kohlenstoffhaltig. Sind weniger als 1.7% Kohlenstoff im Eisen gebunden, so spricht man vom Kohlenstoffstahl (unlegierter Stahl), andernfalls liegen Modifikationen des Roh- oder Gußeisens vor. Nicht metallische Beimengungen zum Eisen (S, P, N, H, C) erhöhen die Sprödigkeit und vermindern die Festigkeitseigenschaften. Dagegen wirken sich die in legierten Stählen zugesetzten metallischen Beimengungen (Mn, Ni, Cr, V, Mo, W, Ti u.a.) günstig auf die Eigenschaften der jeweiligen Stahlsorte aus.

In seinen chemischen Verbindungen ist das Eisen hauptsächlich 2- und 3-wertig. Eisensulfat (FeSO₄·7 H₂O, Eisenvitriol) findet in der Technik vielfältige Verwendung, u.a. zur Wasserreinigung (Flockungsmittel), bei der Holzkonservierung, als Desinfektionsmittel, in der Leder- und Textilindustrie (als Färbemittel für Leder, als Beize für Textilfasern) und zur Vernichtung von Unkraut. Eisencarbonat (FeCO₃), das sich in CO₂-haltigem Wasser

bei Luftzutritt in Eisenoxidhydrat umwandelt, ist als Eisenerocker bekannt. Ocker findet als billige, gelbbraune Maler- und Anstrichfarbe große Verwendung. Eisenoxid (Fe_2O_3) ist als ge-
glühtes Oxid so hart, daß es in feinverteilter Form zum Polieren von Glas, Metallen und Edelsteinen geeignet ist (Polierrot, Englischrot). Wegen seiner roten Farbe dient Fe_2O_3 als vielbenutzte Anstrich- und Malerfarbe (Venetianischrot). Dabei kann man - je nach Korngröße und -form des Oxids - Farben erzielen, die zwischen Hellrot und Purpurviolett variieren können. Das Mischoxid Fe_3O_4 ist das beständigste Oxid des Eisens. Es dient vor allem zur Herstellung von Elektrodenmaterialien (Magnetit-Elektroden). Wie Fe_2O_3 kann es auch als Poliermittel eingesetzt werden. Berlinerblau ($\text{Fe}^{\text{III}}(\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6)_3$) dient als Malerfarbe, als Farbstoff für Lichtpauspapier und zur Herstellung blauer Tinten. In Form von "Wäscheblau" ist es zum Weißen von Wäsche bekannt.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Eisen übt im menschlichen Organismus eine Sonderfunktion aus, nämlich die reversible Bindung von Sauerstoff an Häm- oder Myoglobin: Die in die Lunge eingeatmeten Luftsauerstoffmoleküle werden an das Eisen des Hämoglobins (auf 900 g Hämoglobin 3.06 g Eisen) unter Bildung von Oxyhämoglobin locker gebunden; dieses kommt über den Blutkreislauf zu den Körperzellen, wo es den Sauerstoff an die Atmungsfermente der Zellen abgibt, die ihn dann im Energiestoffwechsel zur Verbrennung von Zucker, Fett u.a. Nährstoffen verwenden. Daher übersteigt die Gesamtmenge des Eisens im Körper diejenige aller anderen aufgeführten Spurenelemente. Die physiologische Bedeutung des

Eisens ist also wesentlich höher als die toxikologische; mehr als $\frac{2}{3}$ des Eisengehaltes im Körper sind in 2-wertiger Form im Blut enthalten.

Die gewerbetoxikologische Bedeutung des Eisens ist gering. Von Beschäftigten aus eisenverarbeitenden Betrieben ist aufgrund einer vermehrten Eisenstaub-Inhalation das Erscheinungsbild der Eisenlunge bekannt (Siderose). Die Siderose kann in zwei verschiedenen Formen vorkommen: Einmal als "rote Lunge", die durch die vermehrte Einlagerung von rotem Eisenoxid-Pulver verursacht wird; und zum anderen als "schwarze Lunge", die durch das Einatmen metallischer Eisen-Stäube oder von Spateisensteinpulver entsteht. Ausgeprägte Siderosen finden sich u.a. bei Elektroschweißern. Die Siderose führt in den meisten Fällen zu keinerlei Beschwerden, da das inhalierte Eisen reaktionslos im Lungengewebe abgelagert wird. Das eingelagerte Eisen bewirkt in der Regel also keine fibrogenen Veränderungen des Lungengewebes. Nur wenn es in Form von Ocker inhaliert wird, kann durch den zu etwa 8% im Ocker enthaltenen Quarzstaub eine Silikose hervorgerufen werden. Als Krankheitsursache sind bis heute in den Berufskrankheits-Listen nur quarzhaltige Eisenstäube (Sidero-Silikosen) anerkannt.

Viel diskutiert ist die Frage, ob die Inhalation anderer eisenhaltiger Stäube - mit oder ohne weitere metallische Beimengungen - zu pulmonalen Erkrankungen führen kann. Es wird beobachtet, daß die früher z.B. bei Elektroschweißern diagnostizierte harmlose pulmonale Siderose heutzutage aufgrund der veränderten Technologie und der Entwicklung neuer Werkstoffe immer häufiger zu einer Siderose mit fibrogenen Lungengewebsveränderungen wird.

C. Experimentelle Daten

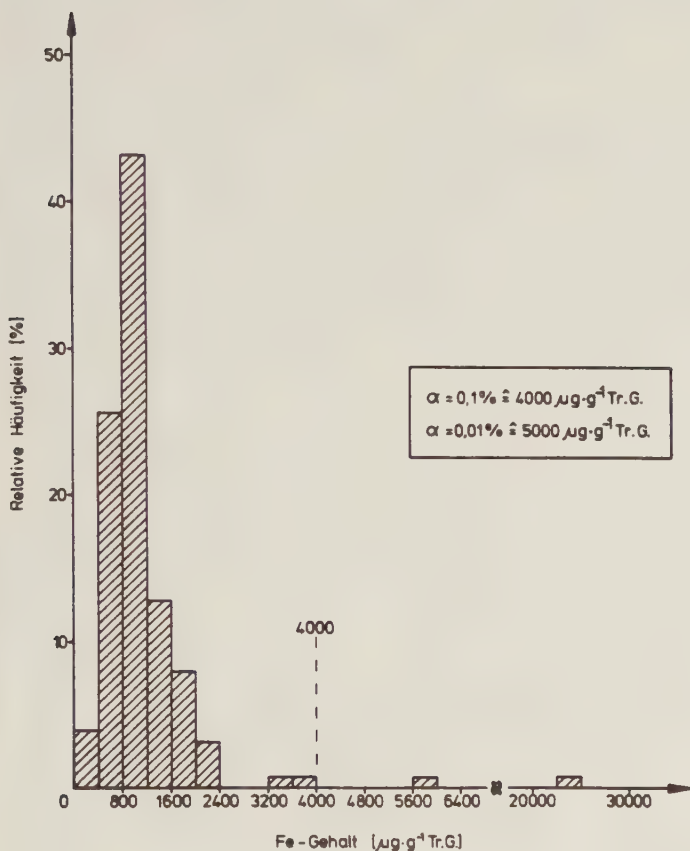


Abb. 5.14 Histogramm der Eisen-Gehalte

Wie bereits oben dargestellt, muß für die Interpretation des Histogramms in Abb. 5.14 folgender Umstand berücksichtigt werden: Zum einen ist Eisen Bestandteil des Blutes, zum anderen sollen berufliche Belastungen durch Eisenstaub-Inhalation erkannt werden. Da die Atomabsorptionsspektrometrie aber nicht zwischen dem Eisen des Hämoglobins und dem Eiseneintrag aus be-

ruflischen Quellen unterscheiden kann, wird bei der Analyse des Lungengewebes immer die Summe aus beiden Anteilen bestimmt. Somit ist verständlich, warum die gesamte Verteilung viel höhere Elementgehalte aufweist und eine viel grobere Klasseneinteilung besitzt als die der übrigen Elemente. Vergleicht man die Form der Eisen-Verteilung mit der der übrigen Elemente, so findet man beim Eisen - im Gegensatz zu allen anderen Verteilungen - eine annähernd symmetrische Normalverteilung. Dies ist darin begründet, daß - bedingt durch den hohen natürlichen Eisen-Gehalt im Gewebe - das Verhältnis zwischen Standardabweichung und Mittelwert der Eisen-Gehalte deutlich niedriger ist als bei den übrigen Elementen. Die Verteilung kann somit in beiden Richtungen gleichermaßen um den mittleren Eisen-Gehalt im Gewebe streuen. Der größte Teil des Kollektivs weist Eisen-Gehalte unter $2500 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ auf. Davon weichen vier Fälle ab, bei denen eine Staubbelastung aufgrund der angegebenen beruflichen Tätigkeit verständlich ist (Tab. 5.9).

Nr.	Fe-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	angegebene beruf- liche Tätigkeit
1	24900	Stahlgießer
2	5830	Schlosser
---	-- 4000 --	α (0.1%)
3	3490	Schlosser
4	2260	Schmelzwerkerarbeiter

Tab. 5.9 Vom Normalbereich der Eisen-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

Eine schwere Siderose zeigte die chemische Analyse bei einem Probanden auf, der als Stahlgießer tätig war (Nr. 1) und der

bereits durch den extrem hohen Chrom-Gehalt im Lungengewebe aufgefallen war: Die Analyse lieferte einen Wert von 2,5 Gewichts-% Eisen im Gewebe. Ebenfalls deutlich erhöht ist der Eisengehalt im Lungengewebe eines Schlossers (Nr. 2).

Die Auswertung der zugrunde liegenden Verteilungsfunktion ergab, daß die beiden höchsten Gehalte als nicht zum Normal-kollektiv gehörig angesehen werden können. Die Auftragung im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz zeigt, daß die Daten ohne die Analysenwerte des Stahlgießers und des Schlossers an-nähernd durch eine Gerade beschrieben werden können (Abb. 5.15).

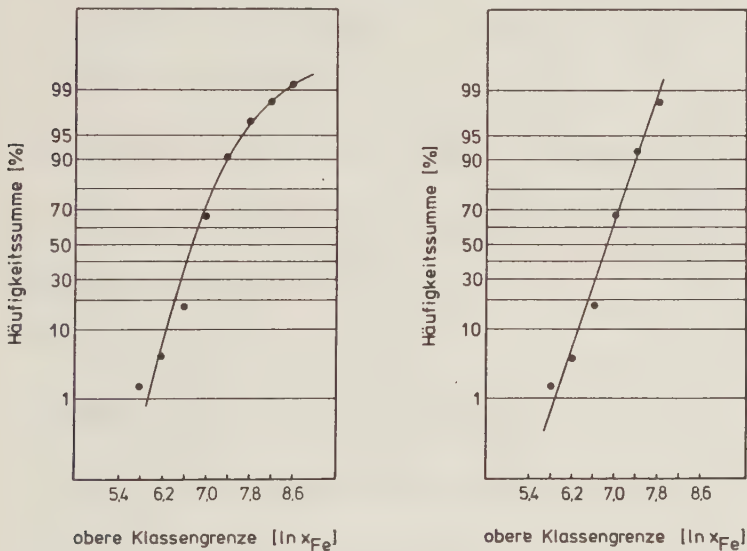


Abb. 5.15 Darstellung der Eisen-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.7. Mangan

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Mangan ist in der Natur sehr häufig zu finden; es ist am Aufbau der Erdrinde mit etwa 0.1% beteiligt, also fast so häufig wie Phosphor und Schwefel. Die wichtigsten Manganerze sind Braunstein (MnO_2), Braunit (Mn_2O_3), Manganit ($\text{MnO}(\text{OH})$), Hausmannit (Mn_3O_4), Manganspat (MnCO_3) und Rhodanit (MnSiO_3). Meist finden sich diese Erze in Gesellschaft von Eisenerzen.

Metallisches Mangan ist silbergrau, hart und sehr spröde. Wegen seiner Sprödigkeit findet es als reiner Werkstoff kaum Verwendung, wohl aber zählt es zu den unentbehrlichen Legierungsbestandteilen in der gesamten Hüttenindustrie. Von technischer Bedeutung sind vor allem Eisen-Mangan-Legierungen mit einem Mangan-Gehalt von 2-5% (Stahleisen), 5-30% (Spiegeleisen) und 30-80% (Ferromangan). In Aluminium- und Kupfer-Legierungen erhöht Mangan die Korrosionsfestigkeit.

In seinen chemischen Verbindungen kann Mangan alle Oxidationsstufen zwischen 2 und 7 annehmen; die bekanntesten und am häufigsten vorkommenden sind die des 2-, 4- und 7-wertigen Mangans. Braunstein (MnO_2) wird u.a. zur Herstellung von Manganmetall und Ferromangan verwendet, als Depolarisator in Trockenbatterien, in der Glas- und Keramikindustrie als "Glasmacherseife" (Entfärbung von eisenhaltigen, grünen Gläsern) und zur Herstellung von Mn^{2+} -Salzen.

Bariummanganat (BaMnO_4) dient als grüne Malerfarbe, $\text{MnO}(\text{OH})$ ist Bestandteil der braunen Malerfarbe Umbra. Manganchlorid (MnCl_2) wird den Farben und Lacken häufig als Sikkativ zuge-

setzt. Mangansulfat und Manganacetat werden in der Landwirtschaft zum Anreichern Mangan-armer Böden in Düngemitteln eingesetzt.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

In Tierexperimenten ist Mangan als essentielles Spurenelement identifiziert worden; biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß es im menschlichen Organismus als Cofaktor für eine Reihe von Enzymen wirkt, allerdings ist der genaue Mechanismus bis heute nicht geklärt. Grundsätzlich sind Mangan und seine Verbindungen nur sehr wenig giftig, ein jahrelanges Einwirken Mangan-haltiger Stäube auf die Atemwege kann aber zu chronischen Vergiftungen und zur dauernden Schädigung des Zentralnervensystems führen.

Dabei sind die Kontaminationsmöglichkeiten, die zu einer beruflichen Exposition führen können, vielfältig: Sowohl bei der Förderung der Erze als auch bei der Weiterverarbeitung der Rohstoffe und der anschließenden industriellen Verwendung treten diese Gefahren gleichermaßen auf.

Bei der pulmonalen Symptomatik liegt bis heute keine einheitliche Meinung über die kausale Rolle des Mangans vor. Untersuchungen über die Toxizität im menschlichen Organismus sind älteren Datums (148); aus Tierexperimenten ist aber eine toxische Wirkung auf die Lunge heute bereits bekannt. Die Rolle des Mangans auf den menschlichen Organismus - besonders im Falle von Pneumonien - bedarf noch eindeutiger Klärungen.

C. Experimentelle Daten

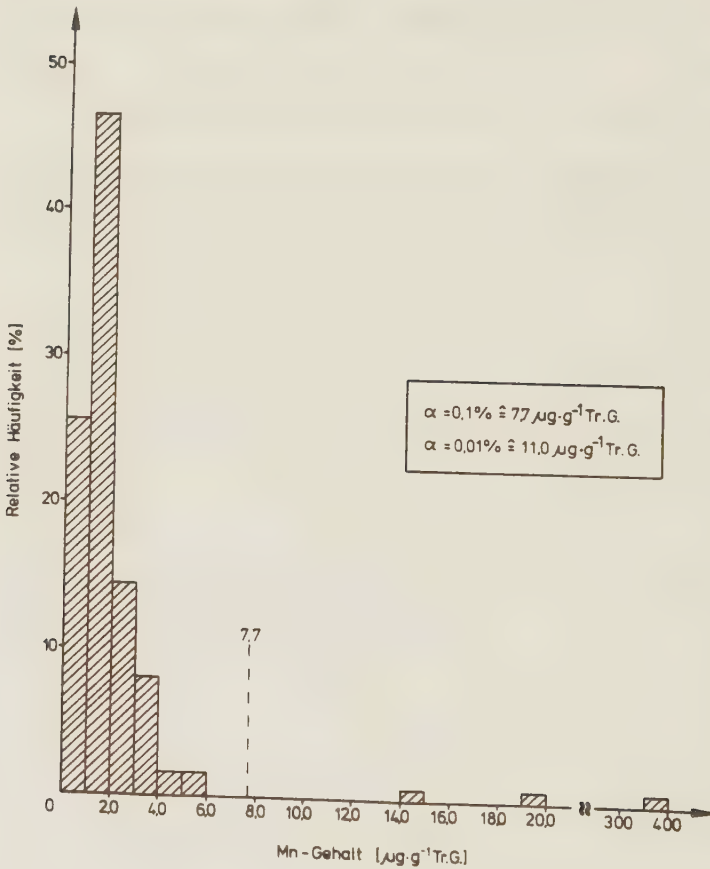


Abb. 5.16 Histogramm der Mangan-Gehalte

Wie beim Chrom und Eisen fällt auch beim Mangan der Proband auf, der als Stahlgießer tätig war (Abb. 5.16). Sein Mangan-Gehalt im Lungengewebe ist fast 200-fach höher als die Werte, die das normale Kollektiv unbelasteter Probanden beschreiben. Zu den Fällen, die nur mit 0,1%iger Wahrschein-

lichkeit als zum Normalkollektiv gehörig betrachtet werden können, zählt der Elektroschweißer, der ebenfalls bereits bei Chrom und bei Cobalt aufgrund seiner deutlich erhöhten metallischen Belastung diskutiert worden war. Eine Belastung durch die erhöhte Inhalation manganhaltiger Stäube erscheint in beiden Fällen verständlich, ebenso bei einem Schlosser, dessen Mangan-Gehalt im Lungengewebe bei etwa $15 \mu\text{g g}^{-1}\text{Tr.G.}$ liegt. Die Verteilung des Mangans zeigt, daß drei Probanden des Gesamtkollektivs als nicht normal staubbelastet angesehen werden müssen; Tab. 5.10 stellt diese Daten zusammen.

Nr.	Mn-Gehalt [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	angegebene beruf- liche Tätigkeit
1	353	Stahlgießer
2	20	Elektroschweißer
3	15	Schlosser

Tab. 5.10 Vom Normalbereich der Mangan-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

Die Auftragung aller Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz zeigt eine oben gekrümmte Kurve; ohne die drei Fälle aus Tab. 5.10 ergibt sich ein gut durch eine Gerade zu beschreibender linearer Zusammenhang (Abb. 5.17).

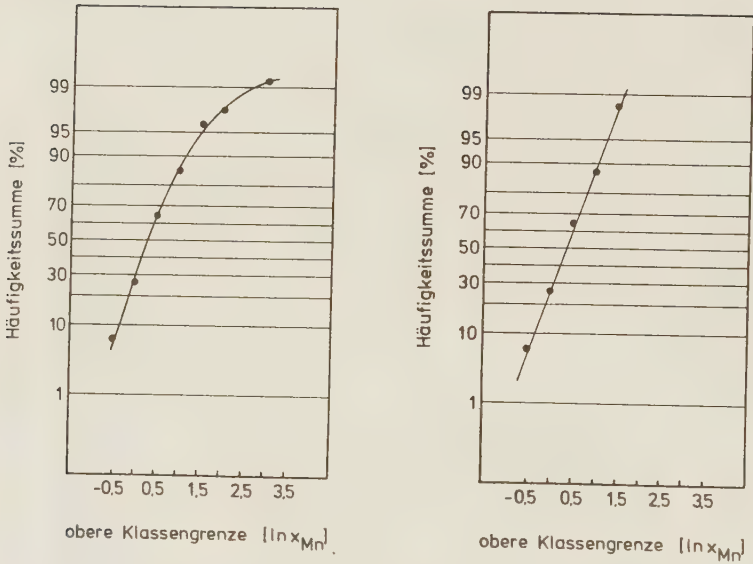


Abb. 5.17 Darstellung der Mangan-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.8. Nickel

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Nickel kommt in der Natur vor allem zusammen mit Arsen, Antimon und Schwefel vor, z.B. als Nickelblende (NiS , Millerit), Rotnickelkies (NiAs , Nickelit), Arsennickelkies (NiAsS , Gersdorffit), Antimonnickel (NiSb , Breithauptit), Antimonnickelglanz (NiSbS , Ullmannit) und Garnierit ($(\text{Mg}, \text{Ni})_3(\text{Si}_2\text{O}_5)(\text{OH})_4$).

Nickel ist ein silberweißes, zähes, dehnbares, schwach ferromagnetisches passivierbares Metall, das sich ziehen, walzen, schweißen, schmieden und polieren läßt. Es leitet die Wärme und den elektrischen Strom gut.

Wegen seiner Polierbarkeit und Widerstandsfähigkeit gegenüber Luft und Wasser (Passivität) werden Haus- und Küchengeräte vielfach galvanisch vernickelt oder mit Nickelblechen verschweißt (Plattierung). Weil das Metall nur langsam mit Fluor reagiert, werden Nickel und bestimmte Nickel-Legierungen u.a. auch zum Bau von Apparaturen verwendet, in denen mit Fluor und korrodierenden Fluoriden gearbeitet wird. Die Hauptmenge wird jedoch in der Stahlindustrie verbraucht, da durch den Zusatz einiger Prozent Nickel zum Stahl dessen Härte, Zähigkeit und Korrosionsbeständigkeit über einen weiten Temperaturbereich stark erhöht wird. Unter den Nickel-Legierungen sind vor allem die Nickel-Kupfer-Legierungen (Monelmetalle) zu erwähnen, die sich durch große Festigkeit und Korrosionsbeständigkeit auszeichnen. Auch Nickel-Chrom- und Nickel-Molybdän-Legierungen sind sehr beständig.

Nickeloxid, -hydroxid und -phosphat werden zur Herstellung von temperaturbeständigen Nickel-Pigmenten benutzt, die als Farben für Keramik- und Glaswaren sowie Email-Überzüge und zum Färben

von Kunststoffen (besonders PVC) dienen. Nickeltitangelb ist als Fassadenanstrichfarbe bekannt. In der Lack- und Farbenindustrie werden Nickel-Verbindungen (z.B. Naphthenate, Octoate) auch als Sikkative eingesetzt. Nickelacetat dient als Beizmittel im Textildruck. Verschiedene Nickelverbindungen werden als Neusilberlegierung zur Herstellung von Tafelschirr verarbeitet. Chirurgische Instrumente können ebenfalls aus nickelhaltigen Legierungen gefertigt werden.

Nickel und seine anorganischen Verbindungen gelten als relativ ungiftig, Nickelcarbonyl-Dämpfe (Ni(CO)_4) dagegen sind sehr giftig. Da sich Nickelcarbonyl bei gleichzeitiger Anwesenheit von Nickel und Kohlenmonoxid unter definierten Bedingungen bilden kann, muß man davon ausgehen, daß es auch als Verunreinigung bei der Verbrennung fossiler Stoffe in die Atmosphäre gelangt. Dort zersetzt es sich wieder und wird in Form von Nickeloxid oder -carbonat als Luftverunreinigung ausgetragen.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Nickel ist ein in der Biosphäre weit verbreitetes Element, das im Boden als Spurenelement in Eisen- und Aluminiumsilikaten vorkommt. In Futterpflanzen und Nahrungsmitteln findet man zwischen $0,3$ und $4 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Ni}$, im Tee sogar fast $8 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$. Auch in allgemeinen Lebensbereichen ist mit einer Nickel-Kontamination zu rechnen, sowohl bei Geräten, Maschinen und Behältern der Nahrungsmittelindustrie, die aus nickelhaltigen Stählen gefertigt sind (Nirosta), als auch im Umgang mit anderen nickelhaltigen Legierungen (Neusilber) und vernickelten Werkstoffen.

Durch die unverletzte Haut kann Nickel nicht aufgenommen werden. Aber bei sensitiven Personen ruft ein direkter Hautkontakt mit

Nickel und Nickel-Legierungen Allergien mit ekzematösen Hauterkrankungen hervor. Diese Nickel-Dermatitis - als Hauterkrankung in den Listen der Berufskrankheiten registriert - tritt häufig bei Arbeitern nickelverarbeitender Betriebe (Galvanisierung, Katalysator-Herstellung usw.) auf. Sie ist aber auch generell ein Problem des täglichen Lebens, da Nickel - wie oben ausführlich dargestellt - in vielen Gebrauchsgegenständen vorkommt.

Eine essentielle Wirkung des Nickels konnte in mehreren Fällen nachgewiesen werden, aber die spezifischen biologischen Funktionen des Nickels im Stoffwechsel sind noch nicht eindeutig geklärt. Bis heute wurde ein MAK-Wert für Nickel in Form atembarer Stäube und nicht löslicher Nickel-Verbindungen nicht festgelegt, da Nickel als krebserregender Arbeitsstoff eingestuft wird, für den - nach dem heutigen Wissensstand - eine noch als unbedenklich anzusehende Konzentration nicht angegeben werden kann. Seit 1977 wird eine sogenannte technische Richtkonzentration (TRK-Wert) vorgeschlagen (5), die die kleinste mit den derzeit zur Verfügung stehenden technischen Mitteln meßbare Nickel-Konzentration angibt; selbst dieser Wert schließt aber eine Gefährdung nicht aus.

Nickel-Toxizität tritt in der Regel als Folge einer Inhalation von atembarem Nickel-Staub oder Nickel-Verbindungen (Nickelsulfid, -oxid, -carbonat) am Arbeitsplatz auf. Für akute Effekte ist meist das Nickeltetracarbonyl verantwortlich, aber auch andere Nickel-Verbindungen erhöhen das cancerogene Risiko; betroffen sind dabei meist Lunge und Nasennebenhöhlen.

Die Frage nach der Cancerogenität des Nickels und seiner Verbindungen ist bis heute umstritten und noch nicht geklärt; man

beobachtet nur, daß im Wasser schwer bzw. unlösliche Nickel-Verbindungen offensichtlich deutlich stärker cancerogen zu sein scheinen als die wasserlöslichen Nickel-Verbindungen. Sehr schwere Nickel-Vergiftungen verlaufen in der Regel tödlich, als Todesursache werden in den meisten Fällen pulmonale und zerebrale Ödeme festgestellt. Die hohe Toxizität des Nickeltetracarbonyls ist auf seine chemischen und physikalischen Eigenschaften zurückzuführen: Das unter Normalbedingungen flüssige $\text{Ni}(\text{CO})_4$ kann leicht durch die Haut aufgenommen werden und dort zu schweren Schäden führen. Wegen seiner hohen Flüchtigkeit ist auch die Gefahr der inhalativen Aufnahme des nahezu geruchlosen $\text{Ni}(\text{CO})_4$ sehr groß. Gelangt $\text{Ni}(\text{CO})_4$ in den Atemtrakt, so passiert es zunächst als vollständiges Molekül die alveolaren Membranen, wo es angereichert wird und zu einer ersten lokalen Schädigung führt (149). Anschließend zerfällt es innerhalb der Zellen in Nickel und Kohlenmonoxid, wobei die Nickel-Ionen an bestimmte Aminosäuren, Proteine u.a. Biomoleküle gebunden werden können und somit deren Funktion im Stoffwechsel beeinträchtigen (150). Durch gute Absaugung und Raumbelüftung sowie durch einen optimalen Arbeitsschutz kann das Risiko solcher Nickel-Vergiftungen offenbar auf ein Minimum reduziert werden. H. SCHELLHAS (151) fand bei 16 Schleifern und 17 Schweißern eines Chrom-Nickel-Stahl verarbeitenden Betriebes sowohl in den ärztlichen Untersuchungen als auch in chemischen Analysen von Blut und Urin keine Anhaltspunkte für eine Nickel-Exposition. Nach dem heutigen Wissensstand bleibt nur die Erkenntnis, daß die physiologische und toxikologische Wirkungsweise des Nickels in vielen Punkten noch einer Klärung bedarf. Verbindliche Aussagen über eine mögliche Cancerogenität des Nickels sind verfrüht.

C. Experimentelle Daten

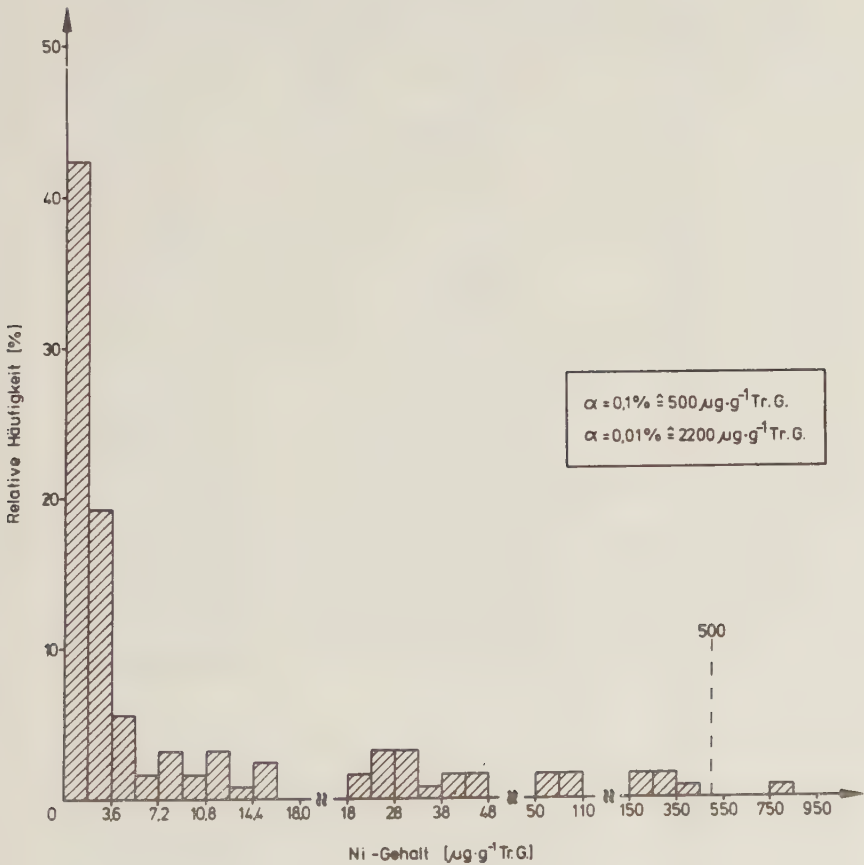


Abb. 5.18 Histogramm der Nickel-Gehalte.

Das Histogramm in Abb. 5.18 zeigt, daß die Verteilung der Nickel-Analysenwerte nicht das gewohnte Bild bisher untersuchter Elemente aufweist. Obwohl die AAS-Bestimmung des Nickels im Lungengewebe mit Hilfe der Graphitrohr-Technik keine Schwierigkeiten bereitet, und eine Kontamination des Probenmaterials in

diesem Umfange ausgeschlossen war, streute die Verteilung der Nickel-Gehalte derart, daß eine sinnvolle Interpretation des vorliegenden Datenmaterials nur schwer möglich ist. Etwa 70% der Nickel-Gehalte des Gesamtkollektivs liegen unter $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, weitere 20% verteilen sich zwischen 5 und $50 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. Als erkennbar erhöht gegenüber dem Gesamtkollektiv kann nur der Nickel-Gehalt von fast $800 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ genannt werden, der in der Lunge eines Anstreichers - wahrscheinlich verursacht durch Nickel-Pigmente in den Anstrichfarben - gefunden wurde. Dieser Proband war bereits bei der Beschreibung der Kupfer- und Cobalt-Verteilung in der Gruppe mit erhöhtem Gehalt erwähnt worden. Bei den übrigen Probanden konnte keine Korrelation zwischen der beruflichen Tätigkeit und den analysierten Nickel-Gehalten im Lungengewebe gefunden werden; es reihen sich Sekretärin, Buchhalterin und Hausfrau neben Schlosser, Klempner und Schweißer ein. Solche extremen Schwankungen der Nickel-Konzentrationen im Lungengewebe wurden auch von anderen Autoren beobachtet, jedoch nicht weiter interpretiert (152). Eine Übersicht über Nickel-Konzentrationen $> 20 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ im analysierten Lungengewebe gibt Tab. 5.11 .

Der in Tab. 5.11 an zweiter Position befindliche Bergmann war ebenfalls bereits mit Kupfer- und Cobalt-Gehalten im Lungengewebe aufgefallen, die gegenüber dem Normalkollektiv erhöht waren. An 3. und 4. Stelle der Tabelle sind die beiden Probanden wiederzufinden, bei denen ein Zusammenhang der Schwermetallgehalte an Kupfer und Cobalt mit der beruflichen Tätigkeit (Schüler, Sekretärin) nicht erkennbar war, wohl aber mit einer vielleicht regionalen Umweltbelastung. Der an 5. Stelle folgende Schlosser wies beim Kupfer den höchsten Gehalt des Gesamtkollek-

Nr.	Ni-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	angegebene beruf- liche Tätigkeit
1	785	Maler
---	-- 500 --	α (0.1%)
2	389	Bergmann
3	287	Schüler
4	277	Sekretärin
5	207	Schlosser
6	207	Klempner
7	104	Kaufmann
8	96	Stahlgießer
9	73	Schreiner
10	55	Buchhalterin
11	48	Hausfrau
12	46	Krankenschwester
13	42	Tischler
14	40	Bankkaufmann
15	36	Schlosser
16	31	Lebensmittelverkäufer
17	31	Elektroschweißer
18	29	Gesenkschmied
19	28	Hausfrau
20	26	Verkäufer
21	25	Sägewerkarbeiter
22	23	Plakatmaler
23	23	Maurer
24	21	Bergmann
25	20	Schlosser

Tab. 5.11 Vom unteren Konzentrationsbereich der Nickel-Gehalte
im Lungengewebe abweichende Fälle

tivs auf, beim Cobalt lag er im oberen Normalbereich. Es folgen Probanden, bei denen eine Nickel-Belastung aufgrund der angegebenen beruflichen Tätigkeit z.T. nicht erklärbar erscheint. Regional bedingte Gemeinsamkeiten, die zu einer erhöhten Nickel-Belastung der Umgebung hätten führen können, konnten ebenfalls nicht festgestellt werden.

Läßt man die drei Probanden außer acht, bei denen eine wohnortbedingte Belastung diskutiert wurde (Nr. 3, Nr. 4, Nr. 12), so handelt es sich bei den in Tab. 5.11 aufgeführten Probanden zumeist um starke Raucher. Aus der Literatur ist bekannt (153), daß das im Tabak als Spurenelement vorhandene Nickel bei der Verbrennung in Ni(CO)_4 übergeht. Dies wird im Zigarettenrauch angereichert und gelangt durch Inhalation des Rauches in die Lunge. Nach Literaturangaben (154) werden etwa 20% des Nickel-Inhaltes einer Zigarette, der zwischen 1.6 und 3.1 ng liegt, als Ni(CO)_4 verflüchtigt. Einige Autoren (155) sehen auch einen direkten Zusammenhang zwischen der Inhalation des Ni(CO)_4 und dem Auftreten von Lungenkrebs. Eine eindeutige Abhängigkeit zwischen den im Lungengewebe gefundenen Nickel-Gehalten und den angegebenen Rauchgewohnheiten konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht verifiziert werden; offensichtlich scheint die Inhalation des Ni(CO)_4 - falls sie überhaupt auftritt - nicht nur von der Anzahl der gerauchten Zigaretten, sondern stark von den individuellen Rauchpraktiken abzuhängen.

Die berechnete Verteilungsfunktion mit ihren Grenzwerten α_1 und α_2 zeigt, daß nur der Proband mit dem höchsten Nickel-Gehalt (Maler) als belastet angesehen werden darf. Die übrigen die Nickel-Verteilung verzerrenden Einflüsse konnten anhand des vorliegenden Datenmaterials nicht erfaßt werden. Dies wird auch deutlich, wenn die man die Auftragung der Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz betrachtet (Abb. 5.19). Die Verteilung kann selbst nach Eliminieren des höchsten Wertes weiterhin nur durch eine Kurve beschrieben werden.

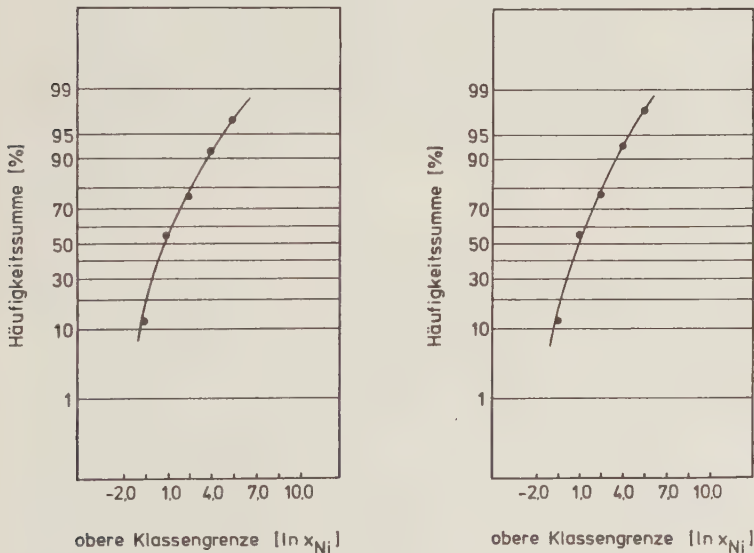


Abb. 5.19 Darstellung der Nickel-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.9. Blei

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Das am häufigsten vorkommende Bleierz ist der Bleiglanz (PbS , Galenit), seltener findet man Weißbleierz (PbCO_3 , Cerussit), Rotbleierz (PbCrO_4 , Krokoit), Gelbbleierz (PbMoO_4 , Wulfenit), Scheelbleierz (PbWO_4 , Stolzit), Anglesit (PbSO_4 , Bleivitriol) und Boulangerit ($\text{Pb}_5\text{Sb}_4\text{S}_{11}$).

Blei ist ein bläulich-graues, weiches und dehnbares Schwermetall, das sich leicht zu Blechen auswalzen und zu Drähten - allerdings mit nur geringer Festigkeit - ausziehen läßt. Blei ist nach dem Eisen und Zink das billigste Gebrauchsmetall und findet ausgedehnte Verwendung, so z.B. zur Herstellung von Bleirohren und -blechen sowie für Ummantelungen von Fernsprech- und Starkstromkabeln. Etwa 40% des gesamten Bleis werden für die Herstellung von Platten für Bleiakkumulatoren verwendet.

Unter den wichtigsten Legierungen des Bleis seien erwähnt das Letternmetall (Schriftmetall, 70-90% Blei neben Antimon und Zinn) und die Blei-Lagermetalle. Letztere enthalten gewöhnlich 60-80% Blei und als härtenden Bestandteil Antimon (z.T. auch Zinn) oder geringe Mengen an Alkali- oder Erdalkalimetallen. Blei-Verbindungen finden als Pigmente in der Glasindustrie sowie als ausgezeichnete Wärme- und Lichtstabilisatoren für PVC Anwendung. Bleiweiß ($\text{Pb(OH)}_2 \cdot 2 \text{PbCO}_3$) wird trotz seiner Giftigkeit wegen seines hohen Glanzes, seiner Deckkraft und seines guten Haftvermögens häufig als Ölanstrichfarbe verwendet. Bleichromat (PbCrO_4) ist ebenfalls wichtige Malerfarbe (Chromgelb), ebenso basisches Bleichromat ($\text{PbCrO}_4 \cdot \text{PbO}$), das als leuchtend

rote Farbe in der Ölmalerei zu finden ist (Chromrot). Mennige (Pb_3O_4) wird im Gemisch mit Leinöl in ausgedehntem Maße gegen Korrosionen - vor allem des Eisens - als Schutzanstrich verwendet.

Billige Keramik wird oft mit stark bleihaltigen Glasuren (wegen der niedrigen Brenntemperaturen) versehen, wobei im anschließenden Kontakt mit sauer reagierenden Lebensmitteln erhebliche Mengen an Blei in Lösung gehen können, die für eine Blei-Kontamination nicht unerheblich sind. Bleiacetat findet in der Baumwollfärberei Verwendung. Andere wichtige organische Bleiverbindungen sind die Bleitetraalkyle, in denen Blei kovalent an Kohlenstoff gebunden ist. Zwei Verbindungen dieser Klasse sind von besonderer Bedeutung: Bleitetramethyl ($\text{Pb}(\text{CH}_3)_4$) und Bleitetraethyl ($\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$); beide werden als Antiklopfmittel im Benzin verwendet.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Blei und die meisten seiner Verbindungen führen wegen ihrer Schwerlöslichkeit und schlechten Resorbierbarkeit im Organismus nur selten zu akuten Vergiftungen. Mit zunehmendem Alter steigt die natürliche Bleikonzentration im Organismus an. Der durch die Nahrungsaufnahme bedingte Blei-Gehalt variiert in Abhängigkeit von der geographischen Lage, ebenso der in Abhängigkeit von Bevölkerungs- und Verkehrsdichte inhalativ aufgenommene Blei-Anteil. Inwieweit die Schadstoffemission aus den Autoabgasen erhöhte Blei-Gehalte im Organismus bewirkt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. G. LEHNERT und D. SZADKOWSKI (156) stellen eine Reihe von epidemiologischen Studien vor, die sich mit den Auswirkungen der Blei emissionen von Kraftfahrzeugen befassen:

Verkehrspolizisten, Taxifahrer, Straßenfeger und Müllwerker wurden als Untersuchungskollektive gewählt; doch bei keiner Personengruppe ergab sich eine signifikant erhöhte Blei-Belastung. Andere Untersuchungen (157) wiederum führen zu der Erkenntnis, daß Kfz-Emissionen für die Blei-Aufnahme über die Atemluft von besonderer Bedeutung sind.

Die Blei-Aufnahme aus Nahrungsmitteln und Trinkwasser ist dominant, nur in der Umgebung besonderer Emittenten kann die Blei-Aufnahme aus der Luft für Einzelpersonen z.T. beträchtliche Auswirkungen haben (156). Das emittierte Blei liegt größtenteils anorganisch gebunden vor und ist Bestandteil des atembaren und lungengängigen atmosphärischen Schwebstaubs (157). Charakteristisch für Blei sind chronische Vergiftungen nach lange andauernder Einwirkung sehr kleiner Konzentrationen. Blei ist als langsam und latent wirkendes Kumulationsgift bekannt. Das vom Organismus aufgenommene Blei wird vorwiegend in den Knochen deponiert. Nach den heutigen medizinischen Erkenntnissen ist Blei vor allem in Form von Staub, Dampf oder Rauch gesundheitsgefährdend, während der Umgang mit metallischem Blei weitgehend ungefährlich zu sein scheint.

Organische Blei-Verbindungen werden vom Organismus in der Regel schneller aufgenommen als die anorganischen Verbindungen. Die Aufnahme von Blei erfolgt nur durch die Haut und Schleimhäute von Lunge und Magen; durch die Haut werden dabei fast ausschließlich organische Blei-Verbindungen aufgenommen. Bleitetraethyl z.B. gehört zu den toxischsten Verbindungen des Bleis. Es wird als lipoidlösliche Flüssigkeit leicht durch die Haut resorbiert und gelangt schnell zum Zentralnervensystem, wo es schwere Schäden hervorruft: Blei greift in die Biosynthese des Hämoglobins auf ver-

schiedenen enzymatischen Stufen ein, wobei die Globin-Synthese in den Erythrozyten gehemmt und die roten Blutkörperchen langsam zerstört werden (Bleikrankheit).

C. Experimentelle Daten

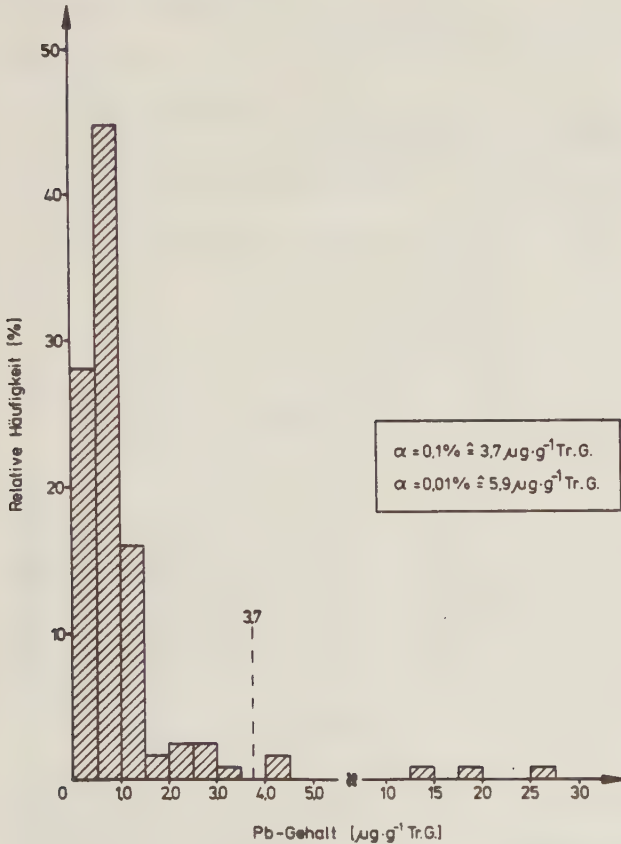


Abb. 5.20 Histogramm der Blei-Gehalte

Wie die Verteilung der Blei-Gehalte in Abb. 5.20 zeigt, liegen über 90% der im Lungengewebe der Probanden analysierten Gehalte unterhalb von $3 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. Die vom Normalkollektiv abweichenden Fälle können - bis auf eine Ausnahme - alle auf einen erhöhten Blei-Gehalt der atembaren Umgebungsluft der Probanden während der beruflichen Tätigkeit zurückgeführt werden. Tab. 5.12 zeigt eine Übersicht über die einzelnen Fälle.

Nr.	Pb-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Tr.G.]	angegebene berufliche Tätigkeit
1	26	Maler
2	18	Arbeiter in chemischer Industrie
3	13	Landwirt
4	4	Ofenarbeiter
5	4	Werftarbeiter

Tab. 5.12 Vom Normalbereich der Blei-Gehalte im Lungengewebe abweichende Fälle

Der belastete Maler hat anscheinend bei seinen Arbeiten in starkem Maße bleihaltige Anstrichfarben verwendet, denn alle anderen Gehalte untersuchter Schwermetalle, die als Pigmente in Farben eingesetzt werden, liegen bei diesem Probanden im Normalbereich. Der Beschäftigte der chemischen Industrie war bereits beim Aluminium durch seinen extrem hohen Metallgehalt aufgefallen. Eine sinnvolle Erklärung des erhöhten Blei-Gehaltes des Landwirtes fällt anhand der angegebenen Daten schwer - in welchem Ausmaß allerdings andere Tätigkeiten oder wohnortbedingte Einflüsse für den erhöhten Blei-Spiegel im Gewebe geltend gemacht werden können, ist mit den vorliegenden Informationen nicht nachvollziehbar. Die

Interpretation der Blei-Gehalte wird allgemein erschwert, da dieses Element lange Zeit latent deponiert werden kann, so daß die Ursachen der erhöhten Blei-Belastung gar nicht in gegenwärtigen Umständen, sondern in der Vergangenheit des Probanden gesucht werden müssen (158).

Nach Festlegung der Grenzwerte der Verteilung konnten die Blei-Gehalte von drei Probanden als sicher erhöht angesehen werden ($\alpha_2=0.01\%$), die zweier weiterer Probanden als mäßig erhöht ($\alpha_1=0.1\%$). Die Darstellung der Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz zeigt, daß die Eliminierung dieser fünf höchsten Werte gerechtfertigt ist: Erst nach deren Aussortieren läßt sich ein linearer Zusammenhang darstellen (Abb. 5.21).

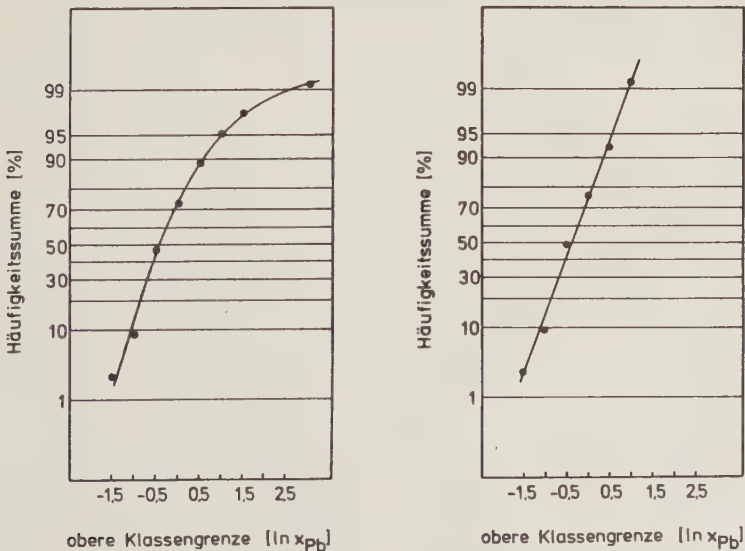


Abb. 5.21 Darstellung der Blei-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (links: vollständiger Datensatz; rechts: bereinigter Datensatz)

5.3.10 Cadmium

A. Vorkommen und technische Verwendung (128-132)

Cadmium kommt in der Natur als Cadmiumblende (CdS , Greenokit) und als Cadmiumcarbonat (CdCO_3 , Otavit) vor, fast immer als Begleiter der Zinkblende (ZnS) und des Galmei (ZnCO_3).

Cadmium ist ein silberweißes, relativ weiches Metall. Technische Verwendung findet Cadmium vor allem als galvanischer, korrosionshemmender Überzug für Eisen und andere Metalle. Weiterhin wird metallisches Cadmium als Bestandteil von Nickel-Cadmium-Akkumulatoren und Gleichrichtern sowie im Reaktorbau und in geringem Umfange zur Herstellung niedrig schmelzender Legierungen eingesetzt. Zum Löten von Leichtmetallen, z.B. von Aluminium, wird eine Legierung aus Blei, Cadmium und Zinn bevorzugt. Bestimmte Lagermetalle schnellaufender Motoren enthalten mindestens 97% Cadmium; weitere Legierungsbestandteile sind Nickel oder Silber und Kupfer. Ein Zusatz von Cadmium erhöht die Festigkeit in Blei-Antimon-Zinn-Lagermetallen. Weiterhin kann Cadmium in Weichloten als Ersatz für Zinn verwendet werden.

In Form seiner Verbindungen ist Cadmium in zahlreichen Pigmenten, Kunststoffstabilisatoren und in einigen anderen technischen Produkten von Bedeutung. Cadmiumsulfid und Cadmiumselenid bilden eine Mischkristallreihe mit Farbtönen von leuchtend gelb bis dunkel rot. Da diese Verbindungen ein sehr kleines Löslichkeitsprodukt haben, sind sie als ungefährliche Farbstoffe zugelassen; allerdings nimmt in letzter Zeit die Diskussion über mögliche Gesundheitsgefährdungen durch diese Pigmente zu. Mit Silber oder Kupfer aktivierte Cadmium-Zink-Mischsulfide ergeben ein ganzes Spektrum von Fluoreszenzfarben. Cadmiumstearat dient als Licht-,

Wetter- und Temperaturstabilisator für farblose und gefärbte Plastikmaterialien. Cadmium als Zusatz zu Hartloten setzt den Schmelzpunkt herab; Silberlot enthält z.B. bis zu 22% Cadmium.

B. Physiologische und toxikologische Wirkung (133,134)

Cadmium zählt zu den giftigen Elementen und kann nach gewerbetoxikologischen Gesichtspunkten mit Quecksilber und Blei verglichen werden. Die Gefahr beim Umgang mit Cadmium liegt in der Flüchtigkeit des Metalls schon unterhalb des Schmelzpunktes und in seiner leichten Oxidierbarkeit. Cadmiumoxid-Rauch ist in seiner Gefährlichkeit vergleichbar mit Phosgen; CdO-Vergiftungen führen häufig zu tödlichen Lungenödemen. Die Aufnahme des Cadmiums kann entweder inhalativ über die Lunge erfolgen oder durch eine enterale Resorption im Magen-Darm-Trakt. Für die beruflich nicht exponierte Bevölkerung spielt die Belastung über die Nahrungsaufnahme die Hauptrolle, während die Zufuhr durch die Luft normalerweise weniger als 1% beträgt (159). Der Cadmium-Gehalt der Umgebungsluft erlangt somit nur unter extremen Bedingungen eine gewisse Bedeutung. Durch die Cadmium-Verunreinigungen in den Primärenergieträgern Kohle und Erdöl sind mit steigendem Energieverbrauch auch die Emissionen an diesem Element erheblich angestiegen. In Abhängigkeit von regionalen und geographischen Lagen wurden bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen z.T. stark variierende Cadmium-Gehalte im Organismus gefunden (160 - 162). Mit zunehmender Düngintensität erfolgt zudem über die Verunreinigungen der Phosphate ein erhöhter Cadmium-Eintrag in den Boden (163). Durch die gleichzeitige Zunahme saurer Niederschläge in bestimmten Regionen kann sich die Aufnahme von Cadmium durch die Pflanzen aus dem Boden erhöhen und sein Gehalt in der Nahrungskette merklich ansteigen (159).

Eiweiß-, Calcium- und Vitaminmangel erhöhen die toxische Wirkung des Cadmiums, während Selen offenbar den Organismus vor dessen toxischer Wirkung schützt.

Infolge thermisch erzeugter Cadmium-Dämpfe (z.B. bei Schweißarbeiten) kann es bei einer Inhalation zu akuten Intoxikationen kommen. Im Gegensatz dazu bleibt eine chronische Intoxikation oft lange Zeit unbemerkt. Chronische Cadmium-Vergiftungen entstehen, wenn z.B. Cadmiumoxid-Staub über die Lungen aufgenommen und dann vornehmlich in den Hauptspeichern Niere und Leber angereichert wird. Dort wird es nur sehr langsam wieder abgebaut. Die lange biologische Halbwertszeit des Cadmiums (10-30 Jahre) ist durch den Transportmechanismus des cadmiumbindenden Metallthioneins erklärbar. Es handelt sich dabei um ein Enzym mit sehr hoher Konzentration an SH-Gruppen, die in der Lage sind, Cadmium (auch Kupfer und Zink) im Inneren des Moleküls als Schwefelcluster zu binden und zu speichern. Wenn diese Clusterverbindungen im Stoffwechselprozess abgebaut werden, wird auch das Cadmium freigesetzt. Dies wird in Folgereaktionen jedoch sofort wieder in ein neu gebildetes Metallthionein eingebaut. Die Synthesekapazität der Metallthioneine scheint allerdings begrenzt, denn bei einer exzessiven Aufnahme von Cadmium werden die Cadmium-Ionen auch an andere Strukturen angelagert.

Die durch eine chronische Cadmium-Exposition hervorgerufenen Lungenschäden resultieren aus der direkten Wirkung des inhalierten Cadmiums auf das Lungengewebe. Solche Beobachtungen wurden bereits 1950 von FRIBERG et al. (164) an Arbeitern der Akkumulatorenherstellung nachgewiesen. Chronische Cadmium-Vergiftungen können zu Nierenfunktionsstörungen, ferner zu Gelenkentzündungen und Knochenerweichung führen.

C. Experimentelle Daten

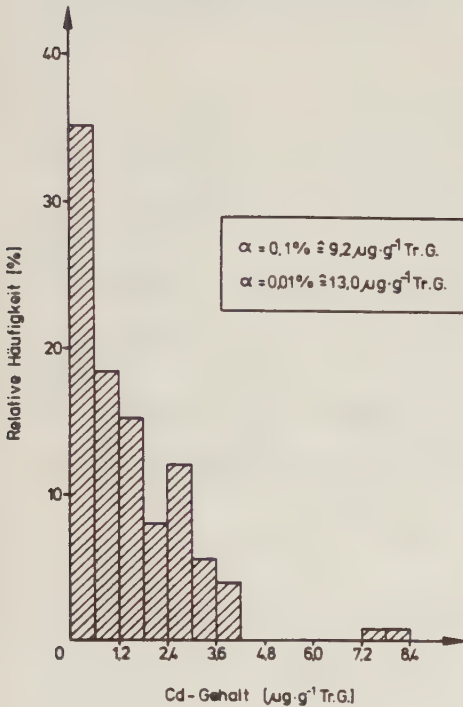


Abb. 5.22 Histogramm der Cadmium-Gehalte

Vergleicht man die Verteilung der Cadmium-Gehalte des Gesamtkollektivs (Abb. 5.22) mit den Verteilungen der übrigen Elemente, so fällt der nur sehr flache Abfall der Klassenbesetzungen im Histogramm zwischen 1 und $4 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ auf. Das Cadmium nimmt in der Reihe aller bisher untersuchten Schwermetalle eine Sonderstellung ein, da nicht eine berufliche Staubbelastung, sondern die individuell verursachte Cadmium-Einwirkung durch Rauchen im Vordergrund steht (165-169). So können nur die beiden höchsten Werte um $8 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ mit einer möglichen beruflichen Exposition in Verbindung gebracht

werden. Bei einem der Probanden handelt es sich um den bereits beim Cobalt, Chrom und Mangan diskutierten Fall des Elektroschweißers, bei dem anderen um einen Arbeiter aus einer Textilfärberei.

Die Cadmium-Belastung, die durch Rauchen entsteht, soll im folgenden vertiefend dargestellt werden. Von 64 der 125 Probanden lag eine detaillierte Raucher-Anamnese vor. Die zugehörigen Cadmium-Gehalte des Lungengewebes (Anhang K) liegen zwischen 0.1 und $4.2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, sie bilden die Grundlage für die folgenden Auswertungsschritte. Während die bisher behandelten Elemente einer logarithmischen Normalverteilung gehorchen (nach der Transformation ergab sich jeweils eine 1-gipfelige, annähernd symmetrische Normalverteilung), ergibt sich im Falle des Cadmiums nach der Transformation eine 2-gipfelige Verteilung (Abb. 5.23).

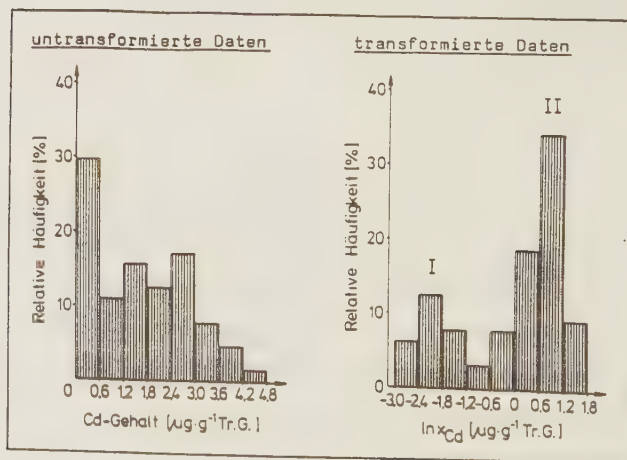


Abb. 5.23 Rohdaten-Histogramm und transformierte Verteilungsfunktion des Raucher-Kollektivs

Deutlich erkennbar in Abb. 5.23 sind ein Überwiegend aus Nichtrauchern bestehendes Kollektiv I (niedriger Konzentrationsbereich der Verteilung) und eines der Raucher II (höherer Konzentrationsbereich der Verteilung). Das Nichtraucher-Kollektiv setzt sich aus 13 Probanden zusammen, das Raucher-Kollektiv aus den verbleibenden 51 Probanden. Eine nähere Betrachtung des Raucher-Kollektivs erlaubt weiterhin eine Unterscheidung zwischen starken und schwachen Rauchern: 41 Probanden bilden die fast symmetrische Verteilung des Kollektivs der starken Raucher (schraffierter Bereich); dazu zählen alle diejenigen, die durchschnittlich mehr als 15 Zigaretten am Tag rauchen. Bei den 5 Probanden im unteren Bereich des Raucher-Kollektivs handelt es sich um schwache Raucher mit maximal 10 Zigaretten am Tag. Die partiellen Überlagerung mit dem Kollektiv der starken Raucher durch 5 Probanden, die ebenfalls angaben, schwache oder nur Gelegenheitsraucher zu sein, kann auf individuelle Rauchpraktiken oder auf falsche Angaben zurückzuführen sein. Eine beruflich bedingte Cadmium-Belastung konnte in keinem dieser 5 Fälle als sinnvolle Erklärung für die Überlagerung in Betracht gezogen werden. Abb. 5.24 zeigt die Aufschlüsselung des Kollektivs aus Abb. 5.23 anhand der vorliegenden Raucher-Anamnesen.

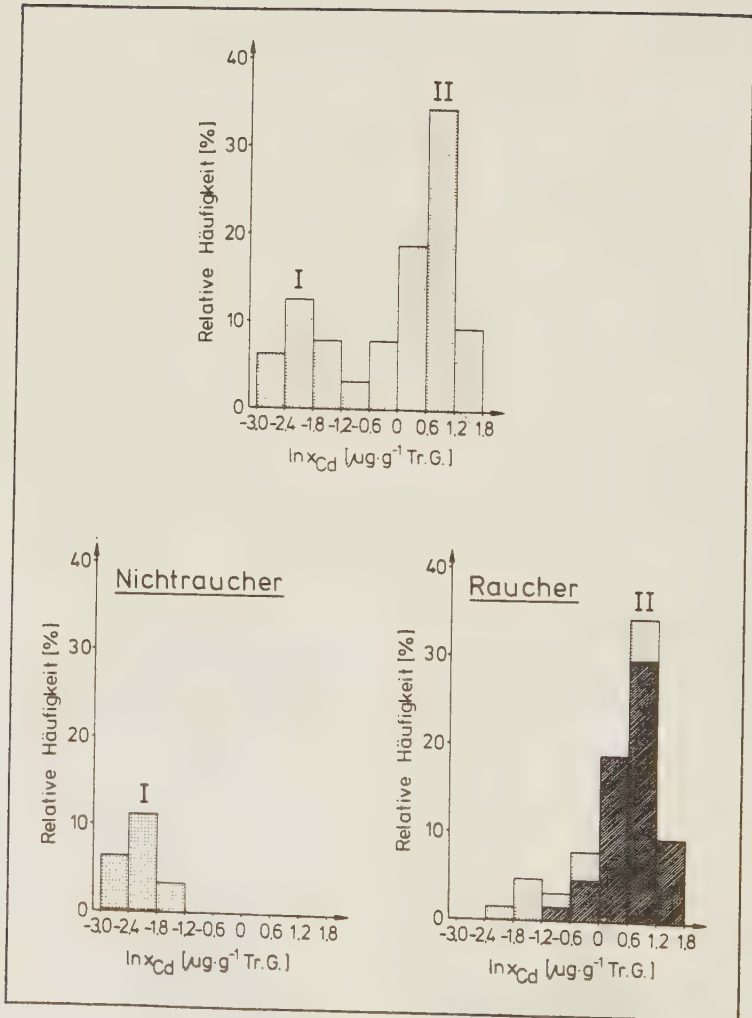


Abb. 5.24 Cadmium-Histogramm von Probanden mit vollständiger Raucher-Anamnese (Abb. 5.23) nach der logarithmischen Transformation; Aufschlüsselung in Nichtraucher- (I) und Raucherkollektiv (II)

In der folgenden Abb. 5.25 wurden die Cadmium-Gehalte gegen die angegebenen Rauchgewohnheiten aufgetragen. Ausgehend vom Niveau der Nichtraucher, das als Cadmium-Grundbelastung angesehen wurde, gelangt man in Abhängigkeit vom täglichen Zigarettenkonsum zu einem Sättigungswert von fast $3 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Cadmium im trockenen Lungengewebsmaterial. Bei dieser Konzentration scheint sich ein Gleichgewicht zwischen der täglich inhalierten Cadmium-Menge und dem Cadmium-Abbau im Organismus einzustellen. Nach Literaturangaben resorbieren Raucher beim Konsum von etwa 20 Zigaretten am Tag ungefähr $1 \mu\text{g}$ Cadmium (170).

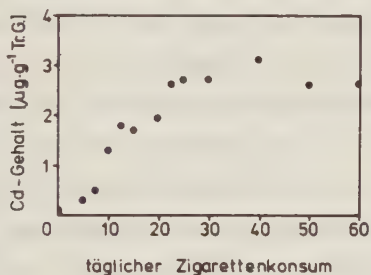


Abb. 5.25 Abhängigkeit des Cadmium-Gehaltes im Lungengewebe von der Rauchgewohnheit des Probanden

Wird die kontinuierliche Cadmium-Zufuhr durch Rauchen beendet, so wird der Cadmium-Gehalt im Lungengewebe langsam abgebaut. Dies belegt Abb. 5.26, die Probanden vorstellt, welche das Rauchen aufgegeben haben. Nach etwa 10 Jahren ist der Normalwert der Cadmium-Grundbelastung wieder erreicht. Dies steht im Einklang mit physiologischen Beobachtungen, die dem Cadmium im Organismus eine Halbwertszeit zwischen 10 und 30 Jahren zuschreiben.

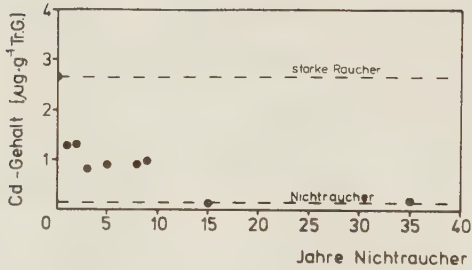


Abb. 5.26 Abnahme der Cadmium-Gehalte im Lungengewebe von Probanden, die das Rauchen aufgegeben haben

Eine Berechnung und sinnvolle Interpretation der Grenzwerte, die der Verteilungsfunktion aus Abb. 5.22 zugrunde liegen, ist schwierig, weil das Gesamtkollektiv aus überlagerten Teilkollektiven zusammengesetzt ist. Der Aspekt einer beruflichen Belastung ist dabei ohne größere Bedeutung. Wegen der sehr breiten Verteilung ergeben sich bei der Auswertung des gesamten Datensatzes Grenzkonzentrationen für α_1 und α_2 , die ein Vielfaches über den im Lungengewebe analysierten Gehalten liegen (Tab. 5.13). Dies ist darauf zurückzuführen, daß das für die Auswertung benutzte Modell einer logarithmischen Normalverteilung im Falle des Cadmiums nicht anwendbar ist.

Datenmaterial	$x (\alpha = 0.1\%)$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]	$x (\alpha = 0.01\%)$ [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$]
alle Daten	30.1	64.2
alle Raucher	19.6	32.7
starke Raucher	9.2	13.0
Nichtraucher	0.5	0.6

Tab. 5.13 Berechnung von Grenzwerten für α_1 und α_2 in Abhängigkeit vom gewählten Teilkollektiv

Wie aus Tab. 5.13 zu entnehmen ist, erhält man realistischere Grenzwerte erst, wenn man die einzelnen Teilkollektive getrennt betrachtet: Bei alleiniger Berücksichtigung der Raucher ergeben sich Grenzwerte um 20 bzw. 30 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$; zieht man nur die starken Raucher in Betracht, so ist der Normalbereich noch enger gefaßt. Ein Vergleich mit den Grenzwerten aus den Nichtraucher-Daten zeigt, daß durch Rauchen die Grenzen zur Cadmium-Belastung sehr schnell überschritten werden. Das Raucherkollektiv kann damit gegenüber den Nichtrauchern als cadmiumexponiert angesehen werden.

Für die Darstellung in Abb. 5.22 wurden die Grenzwerte gewählt, die sich aus den Daten der starken Raucher ergaben: Bevor nämlich eine mögliche berufliche Belastung diskutiert werden kann, muß zunächst die individuelle - durch die Rauchgewohnheiten verursachte - Cadmium-Belastung ermittelt werden. Erst wenn eine über die Cadmium-Belastung aus dem Zigarettenrauch hinausgehende Einwirkung aus der atembaren Luft in Erwägung zu ziehen ist, ist ein Vergleich zwischen "Normalkollektiv der Raucher" und Fällen einer Exposition aus beruflichen Quellen aufgezeigt.

Die Auftragung aller Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz zeigt klar die Zusammensetzung des Gesamtkollektivs aus den beiden Teilkollektiven der Raucher und der Nichtraucher auf. Dabei kann die in Abb. 5.27 dargestellte Graphik angenähert durch zwei sich schneidende Geraden beschrieben werden. Da alle Werte unterhalb der berechneten Grenzkonzentration für α_1 lagen, erfolgte nur eine Gesamtdarstellung aller Daten.

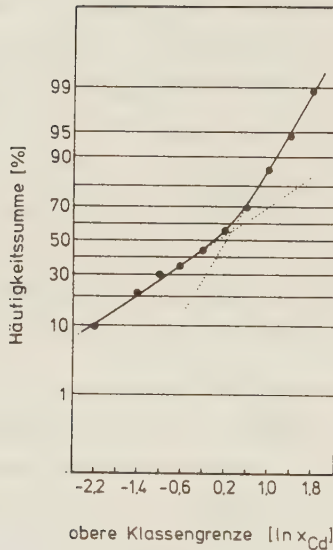


Abb. 5.27 Darstellung der Cadmium-Daten im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz (vollständiger Datensatz)

5.4. Vergleich zwischen Schwermetallgehalten in Lungewebe und hilären Lymphknoten

Nur die kleinsten Staubpartikel ($<5\mu\text{m}$) gelangen bis in die Alveolen. Dort werden sie z.T. von den Alveolarepithelien aufgenommen, später jedoch wieder abgesondert und als Staubzellen im Sputum ausgeschieden. Ein anderer Teil der Staubpartikel gelangt bis in das Lungeninterstitium, wo er entweder als Fremdkörper von den Gewebezellen eingelagert oder mit dem Lymphstrom weiter zu den Lymphknoten transportiert wird. Die hilären Lymphknoten übernehmen damit die Funktion einer "Filterstation" an der Lungenwurzel (Hilus der Lunge = Eintrittsstelle des Hauptbronchus und der Gefäße in den Lungenflügel).

Im Rahmen dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob die chemische Zusammensetzung des atembaren Staubes, der im Lungengewebe gefunden wird, mit der Zusammensetzung des Staubes in den hilären Lymphknoten übereinstimmt, oder ob mit Gehaltsverschiebungen gerechnet werden muß. Solche Untersuchungen sind deshalb von großem Interesse, weil die hilären Lymphknoten die Möglichkeit einer genau definierten Probenahme bieten, während die Entnahme von Gewebeproben an verschiedenen, nicht exakt lokalisierbaren Stellen des Lungengewebes stattfinden kann. Die folgenden Untersuchungen wurden mit Probenmaterial von 32 der 125 Probanden durchgeführt, die bezüglich ihrer Schwermetallgehalte im Gewebe als "normal" eingestuft worden waren, und bei denen neben dem Lungengewebe auch Material von hilären Lymphknoten in ausreichender Menge zur Verfügung stand.

Die hilären Lymphknoten wurden wie das Gewebematerial gefriergetrocknet, mit einem Gemisch aus Salpetersäure und Perchlorsäure aufgeschlossen und anschließend durch AAS analysiert. Lediglich die Einwaagen waren in den meisten Fällen wegen des nur begrenzt vorhandenen Probengutes auf Werte zwischen 200 und 400 mg reduziert. In Tab. 5.14 sind die Elementgehalte der Lymphknoten den entsprechenden Daten der Gewebeanalysen gegenübergestellt.

Element	Lungengewebe		Hiläre Lymphknoten	
	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	s
Al	180	192	645	559
Be	0.006	0.004	0.023	0.016
Cd	1.4	1.2	0.9	0.7
Co	0.3	0.2	0.4	0.3
Cr	2.9	2.5	6.7	5.0
Cu	10.7	7.4	8.2	5.3
Fe	948	371	1050	730
Mn	1.5	1.0	2.5	1.2
Ni	30	83	37	110
Pb	0.7	0.4	0.9	0.5

Tab. 5.14 Vergleich der Elementgehalte in Lungengewebe und hilären Lymphknoten derselben Probanden

Man kann in Tab. 5.14 verschiedene Tendenzen erkennen: Die Gehalte für Aluminium und Beryllium liegen in den untersuchten Lymphknotenportionen fast viermal so hoch wie in den dazugehörigen Gewebematerialien. Bei Chrom und Mangan findet man in den hilären Lymphknoten im Durchschnitt etwa die doppelten Elementgehalte. Bei den übrigen Elementen können aus dem vorliegenden Datenmaterial keine wesentlichen Unterschiede zwischen den im Gewebe und den in den hilären Lymphknoten abgelagerten Staubpigmenten festgestellt werden.

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit Untersuchungen von H. TERAOKA (43), der 24 Elemente in verschiedenen Organ- und Gewebeproben bei 12 unbelasteten Probanden analysiert hat. Da die Proben als Asche durch Emissionsspektrometrie im Gleichstrombogen

analysiert wurden, sind die Ergebnisse nicht unmittelbar mit denen der eigenen Untersuchungen vergleichbar. Aber auch H. TERADOKA fand für Aluminium, Chrom, Mangan und Nickel gegenüber den Gewebeproben stark erhöhte Gehalte in drei untersuchten Lymphknotenproben. Über das Nickel kann hier leider keine sinnvolle Aussage getroffen werden, da die Streuung der 32 Werte aus dem heterogenen Kollektiv (Kap. 5.3.8) ein Vielfaches des mittleren Gehaltes beträgt.

Für die erhöhten Elementgehalte ist ein unterschiedliches Mobilitätsverhalten für Aluminium, Beryllium, Chrom, Mangan und Nickel gegenüber den anderen untersuchten Elementen im Lymphstrom denkbar, was dann zu einer bevorzugten Ablagerung führen könnte. In diesem Falle würde man von einer "Anreicherung" bestimmter Elemente im Lymphknoten sprechen können. Es kann aber auch sein, daß die Differenzen in den Elementgehalten auf die unterschiedliche Beschaffenheit der zwei Arten von Probenmaterial zurückzuführen sind: Das Lymphknotenmaterial ist relativ kompakt und besteht überwiegend aus den gespeicherten Staubpigmenten. Nur die umgebende Hülle ist aus Gewebematerial. Das eigentliche Lungengewebe dagegen besteht überwiegend aus Gewebezellen, in denen Staubpigmente gespeichert sind; hier findet sich also ein umgekehrtes Verhältnis der Massen von Staub zu Gewebematerial. Dies könnte als "Abreicherung" derjenigen Elemente gedeutet werden, die in den Lymphknoten als gegenüber dem Gewebematerial nicht erhöht gefunden werden. Eine eindeutige Erklärung zu diesen Beobachtungen ist bis heute nicht möglich.

Eine Berechnung von Grenzwerten aus den Analysendaten der untersuchten Proben ist wegen des geringen Stichprobenumfanges statistisch wenig sinnvoll; trotzdem verdeutlichen die Resultate aus Tab. 5.14, daß die in Kap. 5.3 angegebenen Grenzwerte für die einzelnen Elemente nicht ohne weiteres auf andere Probenmaterialien - z.B. auf Lymphknoten - Übertragbar sind. Bei einigen Elementen würde dies sogar zu gravierenden Fehlern bei der Bewertung und Interpretation der Ergebnisse führen.

Obwohl die Entnahme hilärer Lymphknoten unter besser reproduzierbaren Bedingungen als die von Gewebematerial möglich ist, war ein Ausweichen auf reines Lymphknotenmaterial für die vorliegende Arbeit wenig sinnvoll: Da ein allgemein anwendbares Verfahren zur Bestimmung von Schwermetallen in menschlichen Lungen erstellt werden sollte, mußte berücksichtigt werden, daß im Zuge von Operationen viel häufiger Gewebe- als Lymphknotenproben entnommen werden.

6. Diskussion der Ergebnisse

Aufgabe dieser Arbeit war, ein routinemäßig anwendbares Verfahren zur Bestimmung physiologisch relevanter Schwermetallspuren in Lungengewebe zu entwickeln und dieses auf die Analyse eines größeren Kollektivs von Probenmaterialien anzuwenden, die durch eine Reihe anamnestisch erfaßter Informationen z.B. über den beruflichen Werdegang und bestimmter Lebensgewohnheiten der Probanden charakterisiert waren. Anhand der Analysendaten sollte ein Überblick über die Normalbereiche der Elementkonzentrationen sowie über das Ausmaß der Belastung in Fällen einer speziellen Exposition vermittelt werden. Dabei ist die chemische Analyse als eine weiterführende, auf histologischen Erkenntnissen aufbauende Methode zu verstehen, die helfen soll, den uncharakteristischen Befund einer Metall-Pneumokoniose zu differenzieren. Dabei darf man jedoch nicht außer acht lassen, daß die hier versuchten Interpretationen einer berufsbedingten oder anders verursachten Belastung im Einzelfall vom Wahrheitsgehalt der Probandenaussage abhängen können. Dies betrifft z.B. die Angaben über Rauchgewohnheiten. Schwerwiegender noch sind vermutlich die unvermeidbaren Lücken in den Berichten über den beruflichen Werdegang der Probanden zu werten insbesondere bezüglich der Dauer einer Beschäftigung bzw. Exposition, bezüglich eventueller früherer Berufe oder nicht erkannter anderweitiger Kontaminationsmöglichkeiten außerhalb des Berufs usw. . Auch bei der Definition einer "Normalbelastung" sind solche Unwägbarkeiten natürlich von großem Interesse. Hinzu kommen hierbei die Einschränkungen in der Verallgemeinerung der Daten, die durch das im Umfang begrenzte Probandenkollektiv erzwungen werden: Es muß an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß die

angegebenen Grenzwerte nicht verbindlich auf jeden Fall einer Staubbelastung übertragbar sind, da die Daten auf der Basis eines Kollektivs von nur 125 Probanden ermittelt wurden; bei einem größeren Stichprobenumfang sind Verschiebungen der Grenzwerte - sowohl zu höheren als auch zu niedrigeren Werten - durchaus möglich. Bedenkt man alle diese Randbedingungen, so können als Anhaltspunkt für eine Exposition die in Tab. 6.1 angegebenen Daten dienen.

Element	Normalbereiche [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	Grenzgehalte [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$] $\alpha = 0.1\% : \alpha = 0.01\%$		Proband; Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]
Al	20 - 400	1300	3300	{1}; 2300 {2}; 1800 {3}; 1750
Be	0.002 - 0.030	0.055	0.100	{2}; 0.068
Cd	0.1 - 4.2	9.2	13.0	-
Co	0.1 - 1.0	4.2	8.5	{4}; 4.8
Cr	0.1 - 10	34	66	{5}; 280 {4}; 39
Cu	2.5 - 40	49	77	{6}; 500
Fe	100 - 2500	4000	5000	{5}; 25000 {7}; 5600
Mn	0.1 - 4.0	7.7	11.0	{5}; 350 {4}; 20 {7}; 15
Pb	0.1 - 3.0	3.7	5.9	{8}; 26 {3}; 18

Tab. 6.1 Normalbereiche, Grenzgehalte und Fälle einer berufsbedingten Staubbelastung ((1), (2): Bergleute; (3): Beschäftigter der chemischen Industrie; (4): Elektroschweißer; (5): Stahlgießer; (6), (7): Schlosser; (8): Maler; Tr.G. = Trockengewicht

Es handelt sich dabei um eine Zusammenfassung der in Kap. 5 dargestellten Einzelergebnisse. Auf eine Wiedergabe der Resultate der Nickel-Analysen (Kap. 5.3.8) wurde an dieser Stelle verzichtet, weil die unverhältnismäßig hohen Streuungen der Nickel-Gehalte bei den einzelnen Probanden aufgrund mangelnder Kenntnis über die zugrundeliegenden Kontaminationsquellen sowie über die physiologischen und toxikologischen Wirkungsweisen des Nickels im Organismus nicht geklärt werden konnten.

Für die untersuchten Elemente sind in Tab. 6.1 die Normalbereiche angegeben, in denen die Gehalte von etwa 90-95% der insgesamt analysierten 125 Lungenpräparate liegen; die letzte Spalte enthält Fälle, bei denen im Gewebe ein Elementgehalt oberhalb der 0.1%-Schranke gefunden wurde. Für die Berechnung der Grenzgehalte wurden die jeweils höchsten Werte für ein Element aus dem Gesamtkollektiv eliminiert, wenn sie nur mit einer - willkürlich gewählten - Wahrscheinlichkeit von 0.1% bzw. 0.01% als zum Normalkollektiv gehörig angesehen werden können. Die Verteilungsfunktionen wurden mit dem reduzierten Datensatz erneut berechnet, wobei dieses Verfahren so lange durchgeführt wurde, bis ein stabiles Kollektiv von Werten resultierte. Wie bereits erwähnt, darf die Definition solcher "Grenzwerte" nicht dazu verleiten, sie als alleiniges Kriterium für die Beurteilung von Einzelfällen anzusehen. Vielmehr ist eine eingehende und umfassende Betrachtung aller über den Einzelfall vorliegenden Informationen erforderlich.

Aus den Ausführungen (Kap. 5) geht hervor, daß in den meisten Fällen einer Belastung mehrere Elementgehalte gleichzeitig erhöht sind, so daß durch Einbeziehen des Gesamtmetallspiegels in

die Betrachtung die Entscheidung über eine besondere - meist berufliche - Exposition zusätzlich an Sicherheit gewinnt. Am Beispiel des Stahlgießers können der Einsatz und die Anwendbarkeit dieses Verfahrens gut demonstriert werden: Das zugrundeliegende frische Lungengewebsmaterial fiel bereits durch eine rostrote Anfärbung auf. Histologische Präparate wiesen auf eine erheblich vermehrte Staubspeicherung in den z.T. aufgeweiteten Gewebezellen hin (Abb. 6.1).



Abb. 6.1 Lungengewebe des Stahlgießers, Histologisches Präparat

Die Berufs-Anamnese erhärtet den Verdacht auf erhöhten Eisengehalt im Gewebe - hervorgerufen durch berufsbedingte Inhalation von Eisenoxid - (rote Lunge, Siderose). Erst die chemischen Untersuchungen konnten jedoch zeigen, daß neben Eisen auch sehr hohe Anteile an Chrom und Mangan inkorporiert worden waren. Ein Vergleich der im Lungengewebe des Stahlgießers gefundenen Schwermetallgehalte mit den für 0.1% Irrtumswahrschein-

lichkeit ermittelten Grenzgehalten ergab, daß Eisen, Chrom und Mangan signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht sind; Cobalt und Blei liegen im oberen Bereich der Gehalte des Normalkollektivs, aber nicht oberhalb der Grenzwerte für $\alpha = 0.1\%$. Die übrigen Elemente (Al, Be, Cd, Cu) entsprachen den normalen Schwermetallkonzentrationen im Lungengewebe. In Abb. 6.2 sind die relativen Konzentrationsverhältnisse für alle untersuchten Spuren dargestellt. Das Diagramm enthält die auf die Grenzwerte für $\alpha = 0.1\%$ bezogenen relativen Elementgehalte im Lungengewebe des Stahlgießers.

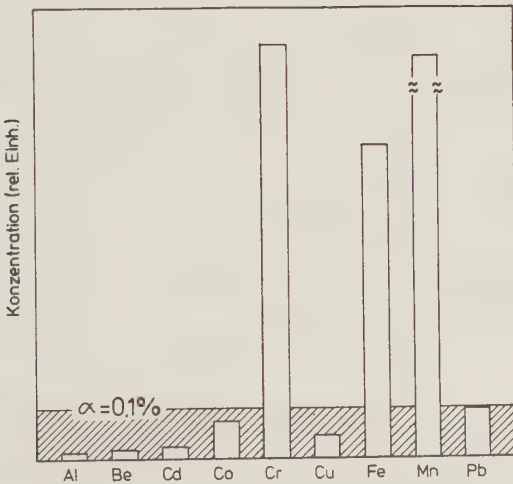


Abb. 6.2 Ergebnisse der chemischen Analyse von Lungengewebe eines Stahlgießers; Gegenüberstellung der ermittelten relativen Gehalte und ihrer jeweiligen Grenzwerte für $\alpha = 0.1\%$

Zweifelloos liegt hier eine Exposition bezüglich Eisen, Chrom und Mangan vor. Mit diesem Wissen kann der Histologe den Fall nun erneut begutachten und darüber entscheiden, in welchem Umfang der Proband als staubexponiert eingestuft werden muß. In weiterführenden Studien ist schließlich zu klären, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Lungenerkrankung und dem erhöhten Schwermetallspiegel besteht. Eine volle Klärung dieses Sachverhaltes ist allerdings bis heute nicht in allen Punkten möglich, da die biochemischen Auswirkungen der inkorporierten Schwermetallpartikel auf die Lunge und ihre Funktionsweisen sowie auf den gesamten Organismus noch in weiten Bereichen unbekannt sind.

Während die Entscheidung über signifikant erhöhte Schwermetallgehalte im Falle des Stahlgießers wohl eindeutig getroffen werden kann, zählt der in Kap. 5.3 mehrfach erwähnte Elektroschweißer bereits zu den Grenzfällen, bei denen eine Entscheidung allein aufgrund der chemischen Analysendaten nicht möglich ist: Mehrere Elementgehalte sind erhöht, teilweise befinden sie sich oberhalb der 0.1%-Schranke. Das Mangan liegt als einziges der untersuchten Schwermetalle signifikant über dem Normalbereich (Abb. 6.3). Ob hier bereits eine berufsbedingte Exposition vorliegt, muß an dieser Stelle offenbleiben. Die Entscheidung darüber bleibt dem Arzt vorbehalten; sie kann nur unter Berücksichtigung aller vorliegenden röntgenologischen, pulmonalen und anamnestischen Befunde getroffen werden.

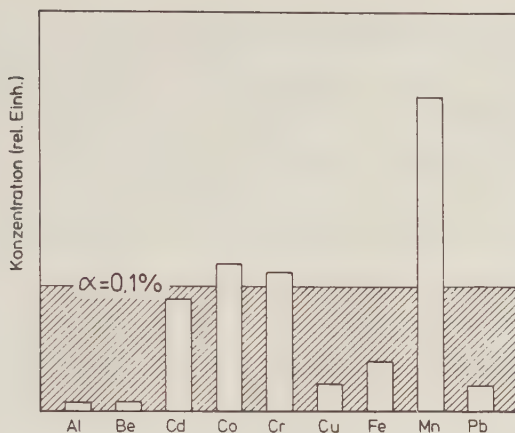


Abb. 6.3 Ergebnisse der chemischen Analyse des Lungengewebes eines Elektroschweißers; Gegenüberstellung der ermittelten relativen Gehalte und ihrer jeweiligen Grenzwerte für $\alpha = 0.1\%$

Die zwei herausgegriffenen Beispiele zeigen deutlich, daß die vorliegende Arbeit erst am Anfang eines umfangreichen Projektes steht, dessen Ziel eine Objektivierung beruflicher Staubexpositionen ist. Nur die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chemikern und Medizinern - vor allem bei der Interpretation der Ergebnisse - kann dieses Vorhaben in der Zukunft realisieren. Mit dem hier entwickelten Routineverfahren zur Bestimmung einer Reihe physiologisch relevanter Schwermetallspuren im Lungengewebe ist jedoch die Grundlage für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet gegeben.

Problematisch ist der Bezug solcher ermittelten Elementkonzentrationen zu Angaben aus der Literatur (Kap. 2.1). Für die quantitative Spurenbestimmung in biologischen Materialien werden die verschiedenartigsten Analysemethoden eingesetzt, wobei ein

Vergleich der Ergebnisse aus methodischen Gründen oft nur bedingt möglich ist. Zudem werden bei der Angabe von Meßergebnissen unterschiedliche Bezugsgrößen benutzt, oft ohne diese zu nennen. Die Werte der Gewebeanalyse können z.B. auf das Trocken-, das Asche- oder auf das Naßgewicht bezogen sein, wobei letzteres wohl die größten Fehlerquellen birgt (In den eigenen Untersuchungen wurden alle Ergebnisse stets auf das Trockengewicht des Gewebematerials (Tr.G.) bezogen). Aufgrund unterschiedlicher Bezugsseinheiten variieren die Ergebnisse z.T. ganz erheblich (41) und führen bei kritikloser Übertragung auf andere Problemstellungen zu groben Fehlinterpretationen. Aus diesen Gründen ergibt sich die Notwendigkeit, ein verbindliches Analyseverfahren zu erstellen und es mit unabhängigen Analysentechniken auf seine Richtigkeit hin zu überprüfen. Nur so ist die für eine Beurteilung notwendige Sicherheit in der Aussage - wie sie z.B. für die Begutachtung sozialrechtlicher Fälle erforderlich ist - zu erreichen.

Bei der Analyse biologischer Materialien auf ubiquitär vorkommende Metalle im Spurenbereich kommt es leicht zu Kontaminationen bei der Probenahme (Kap. 5.1.2) und bei der chemischen Vorbereitung (Kap. 3.1). Daraus ergibt sich, daß die einzelnen Schritte der Arbeitsvorschrift streng definiert und genau eingehalten werden müssen. Zur Überprüfung möglicher Kontaminationsquellen einerseits und von Elementverlusten während der Probenbehandlung andererseits müssen verschiedenartige, möglichst artfremde Verfahren eingesetzt werden, deren Arbeitsschritte sich wesentlich voneinander unterscheiden. So wurde der Aufschlußprozeß in der vorliegenden Arbeit auf mehrfache Weise überprüft: Neben verschiedenen Säuregemischen für einen offenen Aufschluß

(Kap. 3.2.1.1) wurden der Druckaufschluß (Kap. 3.2.1.2) und die Verbrennung des Probenmaterials im Sauerstoffstrom (Kap. 3.2.2) angewandt. Dabei konnten die kontaminations- und verlustfreie Probenbehandlung im offenen Aufschluß mit Salpetersäure und Perchlorsäure in allen Fällen bestätigt werden. Eine sorgfältige Abwägung von Vor- und Nachteilen der verschiedenen Aufschlußmethoden (Kap. 3.2.3) führte zu dem Ergebnis, daß der $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ -Aufschluß wegen der zulässigen relativ hohen Probeneinwaage, der geringen Blindwertbelastung durch Gefäßmaterialien und Reagenzien sowie der allgemein günstigeren Handhabung vorzuziehen ist. Das Problem der inhomogenen Spurenverteilung im Probenmaterial konnte durch den Einsatz des offenen Aufschlusses mit Einwaagen bis zu 1 g auf ein Minimum reduziert werden. Obwohl bei einigen Elementen in geringer Konzentration trotz der vereinbarten Maßnahmen bei der Auswahl des Probenmaterials (Kap. 5.1.1) und trotz relativ hoher Probeneinwaagen aufgrund ihrer inhomogenen Verteilung im Gewebe Standardabweichungen ihrer Gehalte bis zu 50% festgestellt wurden, ist die Gesamtaussage der Analyse nicht beeinträchtigt: Zwischen dem Normalbereich eines Elementgehaltes und Fällen einer Belastung liegen meist mehrere Größenordnungen (Kap. 5.3).

Für die Bestimmung der Elementspuren wurde eine Vielzahl verschiedener simultan bzw. sequentiell arbeitender Methoden erprobt (AAS, ICP, TRXRF, PIXE, Feststoff-AAS; Kap.4). Eine simultane Bestimmung der interessierenden Spuren wird bei dem vorliegenden Probenmaterial generell durch die um Größenordnungen voneinander differierenden Gehalte der einzelnen Elemente in verschiedenen Proben erschwert. So konnten z.B. durch ICP-Analysen (Kap. 4.2) nur Aluminium, Eisen und Kupfer, deren Gehalte im mitt-

leren $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich liegen, simultan erfaßt werden. Die übrigen Elemente mit niedrigeren Konzentrationen waren - wenn überhaupt - nur sequentiell zu bestimmen. Auch bei der TRXRF-Analyse von Lösungen (Kap. 4.3.1) sind Simultanbestimmungen nur mit Einschränkungen möglich: Auf die Bestimmung von Aluminium, Beryllium, Cadmium und Cobalt mußte aus den in Kap. 4.3 dargelegten Gründen verzichtet werden. Ebenso schieden bei der PIXE-Analyse einige Elemente wegen des nicht ausreichenden Nachweisvermögens bzw. aufgrund meßtechnischer Beschränkungen aus: Nur Eisen und Kupfer konnten in allen Proben störungsfrei bestimmt werden; die Cd-, Ni- und Pb-Gehalte normalbelasteter Probanden lagen meist in der Nähe der Nachweisgrenzen, oftmals sogar darunter. Die Signale von Cobalt und Mangan wurden durch den hohen Eisenanteil in den Proben soweit gestört, daß eine sinnvolle Messung nicht mehr möglich war. An dieser Stelle läßt sich zusammenfassend feststellen, daß das Nachweisvermögen der zur Analyse eingesetzten Simultanverfahren nicht für alle Elemente ausreicht; neben meßtechnischen Problemen bei der Bestimmung einiger Elementspuren (Al, Be) spielt vor allem der hohe Eisenanteil im Probenmaterial eine wichtige Rolle. Diese Verfahren sind daher bei der vorliegenden Problemstellung bisher nur bedingt einsetzbar.

Allerdings kann eine Simultanbestimmung aufgrund der kurzen Analysendauer für eine erste Übersicht ("Fingerprint") über die in einem unbekannten Probenmaterial zu erwartenden Elemente sehr hilfreich sein. Um Simultanverfahren zur "Vorab-Analyse" sinnvoll und zeitsparend einzusetzen, sollte auf den zeitintensiven Aufschlußschritt verzichtet werden: Sowohl durch PIXE als auch durch TRXRF sind Analysen unmittelbar am organischen Proben-

material möglich; im ersteren Fall verpreßt man das getrocknete Gewebe mit einem geeigneten Bindemittel zu einer Tablette, im zweiten Fall verwendet man einen auf den Quarzprobenträger aufgezogenen Mikrotomschnitt. Beide Methoden sind allerdings nur mit hohem apparativem Aufwand realisierbar und deshalb nicht allgemein zugänglich. Es zeigte sich jedoch, daß beide Techniken - besonders aber die TRXRF-Analyse an Dünnschnitten - wichtige Informationen liefern können, die für die Planung von weiteren Analysenschritten maßgebend sein können. Voraussetzung für die halbquantitative Abschätzung von Elementgehalten ist der Vergleich mit einem "Normalspektrum", das aus den Einzelspektren der Gewebe möglichst vieler unbelasteter Probanden addiert ist. Deutet sich aus dem Vergleich des Referenzspektrums mit dem Spektrum des infragestehenden Gewebes eine Exposition an, so sollte sich im Interesse einer sicheren Beurteilung die exakte quantitative Elementbestimmung anschließen. Enthält das "Fingerprint-Spektrum" keines der gefragten Elemente mit erhöhtem Gehalt, so kann dies als grobes Kriterium für die Einstufung des Probanden als "normalbelastet" angesehen werden. Allerdings kann auch hier nur die Fragestellung des einzelnen Falles darüber entscheiden, ob diese Aussage der Simultanbestimmung bereits ausreichend ist, oder ob weiterführende Untersuchungen notwendig sind. Der wesentliche Vorteil solcher Simultanverfahren liegt darin, daß mit einer einzigen Analyse erste Anhaltspunkte über eine im Gewebematerial enthaltene Palette aus mehreren Elementen verhältnismäßig rasch geliefert werden, auch wenn Empfindlichkeit und Auflösungsvermögen zu einer genaueren quantitativen Bestimmung nicht ganz ausreichen. Mit nachweisstärkeren Methoden können anschließend sequentiell und gezielt bestimmte Elementgehalte ermittelt werden. Durch den

alleinigen Einsatz eines Sequenzverfahrens wäre jeweils ein systematisches Vorgehen erforderlich, bei dem auf alle interessierenden Elemente nacheinander zu prüfen ist. Der große Vorteil der AAS gegenüber vielen Simultanverfahren besteht darin, daß mit den verschiedenen technischen Varianten dieser Methode Elementspuren bis in den unteren $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ -Bereich bestimmt werden können. Dabei kann für jedes Element individuell ein geeigneter Konzentrationsbereich gewählt werden. Bei Simultanverfahren wirken sich Verdünnungsschritte dagegen meist sehr ungünstig auf das Nachweisvermögen für die ohnehin in nur geringer Konzentration im Gewebe enthaltenen Elementspuren aus. Störungen durch Linienkoinzidenzen, die bei der ICP-Spektrometrie und bei röntgenspektrometrischen Verfahren häufig sind, werden beim Einsatz der in dieser Beziehung nahezu interferenzfrei arbeitenden AAS weitgehend vermieden.

Am günstigsten wäre also für die routinemäßige Bearbeitung der vorliegenden Problematik eine Kombination aus simultaner "Vorab-Analyse" und sequentieller AAS-Bestimmung der Gehalte interessierender Elemente. In Fällen, in denen eine Aussage über den Gesamtmetallspiegel erforderlich ist, bleibt der Einsatz der AAS bisher unumstritten. Vorbehalte gegenüber der einfacher handhabbaren atomabsorptionsspektrometrischen Feststoff-Analyse im Gegensatz zur AAS von Aufschlußlösungen liegen vor allem in der Inhomogenität des Probenmaterials begründet. In Ausnahmefällen könnte der Einsatz dieser Methode jedoch erwogen werden, z.B. wenn aufgrund einer Biopsie nur so geringe Mengen an Probengut vorhanden sind, daß das Nachweisvermögen anderer Methoden nicht mehr ausreicht. Abgesehen von solchen speziellen Problemstellungen kann das in dieser Arbeit vorgestellte Verfahren aber routinemäßig angewandt werden.

7. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde die Möglichkeit geschaffen, in Lungengewebsmaterial eine Elementpalette von 10 z.T. umwelt-relevanten Spurenelementen routinemäßig mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie zu bestimmen. Erfasst werden die Elemente Aluminium, Beryllium, Cadmium, Cobalt, Chrom, Kupfer, Eisen, Mangan, Nickel und Blei. Die Analyse wird damit zu einem wesentlichen Hilfsmittel des Arztes bei der Unterscheidung normal staubbelasteter Probanden und solchen mit gesundheitsgefährdender Staub-Exposition. Folgende Teilaufgaben wurden bearbeitet:

1. Probenahme: Für die chemische Analyse wurde - soweit möglich - nach histologischen Gesichtspunkten relevantes Gewebematerial ausgewählt. Tumor-infiltriertes Gewebe sowie Entzündungsherde und stark fetthaltige Gewebepartien wurden wegen mangelnder Vergleichbarkeit für die Materialauswahl von der Analyse ausgeschlossen. Trotz der inhomogenen Verteilung einiger Elemente können die unter den oben erwähnten Bedingungen entnommenen Proben als genügend repräsentativ angesehen werden. Für die Probenahme sind die üblichen Skalpelle aus Chrom-Nickel-Stahl geeignet, wenn sie - unter dem Mikroskop betrachtet - eine unbeschädigte glatte Schneidekante besitzen.

2. Aufschluß: Zur vollständigen Mineralisierung wurde das Probenmaterial in verdünnter Salpetersäure gelöst und mit einem Gemisch aus Salpetersäure und Perchlorsäure aufgeschlossen. Der kristalline Rückstand wurde anschließend zu 5,0 ml Meßvolumen aufgenommen. Wahlweise wurden andere Säuregemische für den Naßaufschluß eingesetzt, die sich jedoch als nur bedingt geeignet erwiesen. Der Prozeß der Probenvorbereitung wurde zu einem rou-

tinemäßig anwendbaren Verfahren ausgearbeitet, dessen Richtigkeit anhand von Druckaufschlüssen und durch Verbrennen des Probenmaterials im Sauerstoffstrom bestätigt wurde.

3. Spurenbestimmung: Für die Bestimmung der interessierenden Elementspuren in der Lösung des aufgeschlossenen Probenmaterials erwies sich die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) als am besten geeignet. In der Mehrzahl der Fälle konnten die Elemente im $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ -Bereich mit Hilfe der Flammen-AAS in unterschiedlichen Verdünnungen der Aufschlußlösung bestimmt werden (Al, Cr, Cu, Fe, Mn), dabei wurden die Analysensignale gegen wäßrige Eichlösungen kalibriert. Elemente in niedrigerer Konzentration wurden mit Hilfe der nachweisstärkeren Graphitrohr-AAS nach dem Eichzusatzverfahren bestimmt (Be, Co, Ni). Durch geeignete Kombination beider Verfahrensvarianten gelang die problemlose Bestimmung der 10 Elemente auch in Probenmaterialien mit unbekannten Gehalten ohne weitere Schritte der Probenaufbereitung. Aufgrund leicht gekrümmter Eichkurven ist die Bestimmung der relativ flüchtigen Spuren Cadmium und Blei im Graphitrohr durch systematische Fehler verfälscht. Zur Umgehung solcher Fehler wurden diese Elemente als Diethyl-0,0-dithiophosphorsäure-Chelate an Aktivkohle angereichert und nachfolgend im Spurenkonzentrat durch Flammen-AAS bestimmt. Die Richtigkeit von Aufschluß- und Bestimmungsschritt konnte für Cadmium und Blei sowie Eisen und Kupfer durch die Analyse eines Standardreferenzmaterials (NBS, Nr. 1577 "bovine Liver") gesichert werden. Die unter Ausschuß des Probenmaterials ermittelten Schätzwerte für die Nachweisgrenzen des Verbundverfahrens liegen in den meisten Fällen deutlich niedriger als die kleinsten im Lungengewebe zu bestimmenden Gehalte.

4. Referenzmethoden: Zur Überprüfung der Richtigkeit des optimierten Verbundverfahrens aus $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ -Aufschluß, Anreicherung (für Cadmium und Blei) und AAS-Bestimmung wurden verschiedene Referenzverfahren eingesetzt:

- a) Plasma-Emissionsspektralanalyse (ICP): Die Ergebnisse der aus Graphitrohr- und Flammentchnik kombinierten AAS-Bestimmung wurden durch Analyse jeweils derselben Aufschlußlösungen mit Hilfe des ICP bestätigt. Die Messungen erfolgten entweder simultan (Al, Cu, Fe) oder sequentiell (Cd, Cr, Mn, Ni, Pb). Die Werte für Beryllium und Cobalt konnten mit dieser Methode nicht überprüft werden.
- b) Totalreflektierende Röntgenfluoreszenzspektrometrie (TRXRF): Die röntgenspektrometrischen Analysen an Aufschlußlösungen führten für Kupfer, Eisen und Nickel zu Resultaten, die mit denen der AAS gut übereinstimmten. Auf die Bestimmung von Aluminium, Beryllium, Cadmium und Cobalt mußte aus mehreren Gründen verzichtet werden; Chrom, Mangan und Blei sind bei normalstaubbelasteten Probanden nur nach aufwendiger Optimierung aller Meßparameter meßbar. Für eine schnelle Übersicht über die wichtigsten Elementgehalte im Gewebematerial kann das TRXRF-Spektrum von Mikrotomdünnschnitten verwendet werden. Es zeigte sich, daß im halbquantitativen Vergleich mit einem aus 12 Spektren gemittelten "Normalspektrum" "normale" und "belastete" Proben unterschieden werden können.
- c) Protoneninduzierte Röntgenemissionsspektrometrie (PIXE): Bei der Analyse von Proben targets des gefriergetrockneten Gewebematerials erhält man in den meisten Fällen Signale, die im Bereich der Nachweisgrenzen der Methode liegen. Nur Eisen und

Kupfer konnten in allen Proben sicher bestimmt werden; bei Chrom, Nickel und Blei reichte das Nachweisvermögen der PIXE nur ausnahmsweise für brauchbare Analysendaten aus. Die Signale für Al, Be, Cd, Co und Mn waren entweder gestört, oder sie lagen unterhalb der Nachweisgrenze des Verfahrens.

- d) Feststoff-AAS: Bei einigen willkürlich ausgewählten Elementen (Cd, Cr, Cu, Pb) konnten die naßanalytisch ermittelten Gehalte durch Eintrag fester Proben in ein Graphitrohr-AAS-System bestätigt werden, das mit "Plattform"-Technik und Zeeman-Untergrundkompensation ausgestattet war. Problem der Analyse ist die inhomogene Elementverteilung im Probenmaterial.

5. Analyse: Anhand von 125 Lungenpräparaten wurden die Normalbereiche für die Gehalte von 10 Elementen abgeschätzt und gegen einzelne Fälle einer nachgewiesenen beruflichen Exposition abgegrenzt. Als Kriterium für Normalgehalte wurde die Zugehörigkeit zu 99,9% bzw. 99,99% der Fläche unter der jeweiligen Verteilungsfunktion angesehen. Bei einigen Elementen (Co, Cu, Ni) waren erhöhte Schwermetallgehalte nicht in jedem Fall aus der angegebenen beruflichen Tätigkeit erklärbar; offensichtlich müssen dazu noch andere, mit den vorhandenen Informationen über die einzelnen Probanden nicht deutbare Einflüsse in Betracht gezogen werden. Alle übrigen Fälle ließen eine eindeutige Korrelation zwischen den ermittelten Elementgehalten und der beruflichen Tätigkeit zu.

8. Literaturverzeichnis

1. M. Eder, P. Gedigk: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1975)
2. IARC, Cancer Research 40, (1980) 1
3. IARC, Cancer Research 38, (1978) 877
4. H. Puxbaum, Z.Anal.Chem. 298 (1979) 110
5. D. Henschler (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe; Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Verlag Chemie, Weinheim 1983
6. H. Otto: Silikose, in: Spezielle Pathologie, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1976
7. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Bonn (1981), Forschungsbericht "Gefährliche Arbeitsstoffe"
8. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., Bonn (1983), Dokumentation des Berufskrankheitengeschehens in der Bundesrepublik Deutschland '81
9. K. Morgenroth, D. Nolte: Atlas der Pneumologie, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft (1981)
10. J. Cholak, Ind.Eng.Chem., Anal.Ed. 7 (1935) 287
11. J. Cholak, Ind.Eng.Chem., Anal.Ed. 9 (1937) 26
12. J. Cholak, R. V. Story, Ind.Eng.Chem., Anal.Ed 11 (1938) 619
13. R. A. Kehoe, J. Cholak, R. V. Story, J.Nutr. 19 (1940) 579
14. S. R. Stitch, Biochem.J. 67 (1957) 97
15. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, J.Chron.Dis. 14 (1961) 236
16. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, J.Chron.Dis. 14 (1961) 408
17. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton, J.Chron.Dis. 15 (1962) 51
18. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton, J.Chron.Dis. 15 (1962) 941
19. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton, J.Chron.Dis. 16 (1963) 55

20. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton,
J.Chron.Dis. 16 (1963) 1047
21. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton,
J.Chron.Dis. 17 (1964) 483
22. I. H. Tipton, H. A. Schroeder, H. M. Perry, M. J. Cook,
Health Phys. 9 (1963) 83
23. I. H. Tipton, M. J. Cook, Health Phys. 9, (1963) 103
24. I. H. Tipton, H. A. Schroeder, H. M. Perry, M. J. Cook,
Health Phys. 11 (1965) 403
25. H. D. Livingston, H. Smith, N. Stojanovic,
Talanta 14 (1967) 505
26. M. M. Molokhia, H. Smith, Arch.Environ.Health 15 (1967) 745
27. H. Schicha, K. Kasperek, L. E. Feinendegen, V. Siller,
H. J. Klein, Beitr.Path. 146 (1972) 55
28. K. Kasperek, Atomkernenergie 14 (1969) 143
29. H. Schicha, K. Kasperek, L. E. Feinendegen, V. Siller,
H. J. Klein, Beitr.Path. 141 (1970) 227
30. K. Liebscher, H. Smith, Arch.Environ.Health 17 (1968) 881
31. T. B. Johansson, R. Akselsson, S. A. E. Johansson,
Nucl.Instr.Methods 84 (1970) 141
32. G. Robaya, G. Weber, I. Roelandts, P. Bartsch, A. Collignon,
Nucl.Instr.Methods 181 (1981) 59
33. P. Bartsch, A. Collignon, G. Weber, G. Robaya, J. M. Delbrouck,
I. Roelandts, J. Yujie, Arch.Environ.Health 37 (1982) 111
34. G. Weber, G. Robaya, P. Bartsch, A. Collignon, Y. Beguin,
I. Roelandts, J. M. Delbrouck, Nucl.Instr.Methods 83 (1984) 326
35. S. D. Soman, K. T. Joseph, S. J. Rant, C. D. Mulay,
M. Parameshwaran, V. K. Panday, Health Phys. 19 (1970) 641
36. K. Sumino, K. Hayakawa, T. Shibata, S. Kitamura,
Arch.Environ.Health 30 (1975) 487
37. H. E. Parker, At.Absorption Newslett. 2 No.13 (1963)
38. W. Slavin, S. Sprague, At.Absorption Newslett. 3 No.17 (1964)
39. E. Berman, At.Absorption Newslett. 4 No.6 (1965)

40. E. Berman, At.Absorption Newslett. 6 No.3 (1967)
41. G. V. Iyengar, W. E. Kollmer, M. J. M. Bowen: The Elemental Composition of Human Tissues and Body Fluids, Verlag Chemie, Weinheim (1978)
42. H. Konietzko, R. Fleischmann, G. Reill, U. Reinhard, Dtsch.med.Wschr. 105 (1980) 120
43. H. Teraoka, Arch.Environ.Health 36 (1981) 155
44. M. Scherrer, J. M. Maillard, Schweiz.med.Wschr. 112 (1982) 198
45. G. Ott, G. Mikuz, Dtsch.med.Wschr. 107 (1982) 1396
46. E. Reber, P. Burckhardt, Schweiz.Respiration 27 (1970) 120
47. M. Scherrer, A. Parambadathumalail, H. Bürki, A. Senn, R. Zürcher, Schweiz.med.Wschr. 100 (1970) 2251
48. E. O. Coates, J. H. L. Watson, Ann.Intern.Med. 75 (1971) 709
49. P. Tschöpel, Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 5, 27, Verlag Chemie, Weinheim, Basel 1980
50. G. Tölg, Talanta 21 (1974) 327
51. P. Tschöpel, L. Kotz, W. Schulz, M. Veber, G. Tölg, Z.Anal.Chem. 302 (1980) 1
52. L. Kotz, G. Hinze, G. Kaiser, S. Pahlke, M. Veber, G. Tölg, Talanta 26 (1979) 681
53. P. J. Paulsen, T. J. Murphey, Anal.Chem. 44 (1972) 2050
54. P. Tschöpel, G. Tölg, J. Trace Microprobe Techn. 1 (1982) 1
55. M. Zief, J. W. Mitchell: Contamination Control in Trace Element Analysis, John Wiley & Sons, New York (1976)
56. D. La Fleur: Accuracy in Trace Analysis Sampling, Sample Handling, Analysis NBS Special Publication 422 (1976)
57. C. Boutron, Anal.Chim.Acta 106 (1979) 127
58. B. Sansoni, W. Kracke, Z.Anal.Chem. 243 (1968) 209
59. B. Sansoni, V. Iyengar: Spezielle Berichte der Kernforschungsanlage Jülich Nr.13 (1978)

60. M. Dehme, W. Lund, Z.Anal.Chem. 298 (1979) 260
61. T. S. Ma, C. Y. Wang, Anal.Chem. 56 (1984) 88
62. F. Alt, H. Berndt, J. Messerschmidt, Ärztl.Lab. 28 (1982) 243
63. R. Bock: Aufschlußmethoden der anorganischen und organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim (1972)
64. Handbook of Chemistry and Physics, 58th edition, CRC-Press (1977-1978)
65. L. Pauling: Grundlagen der Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1973
66. S. Bajo, U. Suter, B. Aeschliman, Anal.Chim.Acta 149 (1983) 321
67. G. L. Carius, Ann.Chem.Chem. 136 (1860) 1
68. G. L. Carius, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 3 (1870) 697
69. J. Dolezal, P. Povondra, Z. Sulcek: Decomposition Techniques in Inorganic Analysis, Iliffe Book Ltd. London (1968)
70. T. T. Gorsuch: The Destruction of Organic Matter, Pergamon Press, Oxford (1970)
71. L. Kotz, G. Kaiser, P. Tschöpel, G. Tölg, Z.Anal.Chem. 260 (1972) 207
72. M. Stoeppler, F. Backhaus, Z.Anal.Chem. 291 (1978) 116
73. E. Jackwerth, S. Gomiscek, Pure & Appl.Chem. 56,4 (1984) 479
74. P. Schramel, A. Wolf, R. Seif, B.-J. Klose, Z.Anal.Chem. 302 (1980) 62
75. K. Eustermann, D. Seifert, Z.Anal.Chem. 285 (1977) 253
76. E. Scheubeck, A. Nielsen, G. Iwantscheff, Z.Anal.Chem. 294 (1979) 398
77. E. Scheubeck, J. Gehring, M. Pickel, Z.Anal.Chem. 297 (1979) 113
78. R. Plesch, Z.Anal.Chem. 298 (1979) 400
79. W. G. Dorner, GIT 26 (1982) 750
80. B.G.Chemie: Sichere Chemiearbeit, Mitteilungsblatt 11/83

81. B.G.Chemie: Sichere Chemiearbeit, Mitteilungsblatt 10/84
82. G. Volland, G. Kölblin, P. Tschöpel, G. Tölg,
Z.Anal.Chem. 284 (1977) 1
83. W. J. Findlay, A. Zdrojewski, N. Quickert,
Spectrosc.Lett. 7 (1974) 355
84. J. Smeyers-Verbeke, Y. Michotte, P. van den Winkel,
D. L. Massart, Anal.Chem. 48 (1976) 125
85. D. Behne, P. Brätter, H. Geßner, G. Hube, W. Merz,
U. Rösik, Z.Anal.Chem. 278 (1976) 269
86. F. Alt, H. Massmann, Spectrochim.Acta 33 (1978) 337
87. F. Alt, Z.Anal.Chem. 308 (1981) 137
88. K. H. Lieser, S. Sondermeyer, A. Kliemchen,
Z.Anal.Chem. 312 (1982) 517
89. K. C. Thompson, Anal.Chim.Acta 74 (1975) 289
90. K. R. Sperling, B. Bahr, Z.Anal.Chem. 301 (1980) 29
91. G. Sverin, E. Schumacher, F. Umland, Z.Anal.Chem. 311
(1982) 201
92. E. Jackwerth, J. Lohmar, G. Wittler, Z.Anal.Chem. 266
(1973) 1
93. M. Stoeppler, M. Kampel, B. Welz, Z.Anal.Chem. 282
(1976) 369
94. H. Kaiser, H. Specker, Z.Anal.Chem. 149 (1956) 46
95. H. Kaiser, Z.Anal.Chem. 209 (1965) 1
96. H. Kaiser, Z.Anal.Chem. 216 (1966) 80
97. V. A. Fassel, R. N. Kniseley, Anal.Chem. 46 (1974) 1110A
98. V. A. Fassel, R. N. Kniseley, Anal.Chem. 46 (1974) 1135A
99. S. Greenfield, I. L. Jones, C. T. Berry, Analyst 89 (1964) 713
100. R. H. Wendt, V. A. Fassel, Anal.Chem. 38 (1966) 337
101. J. A. C. Broekaert, F. Leis, K. Laqua, Talanta 28 (1981) 745
102. P. W. J. M. Boumans, Z.Anal.Chem. 279 (1976) 1
103. Y. Yoneda, T. Horiuchi, Rev.Sci.Instr. 42 (1971) 1069
104. P. Wobrauschek, H. Aiginger, X-Ray Spectrometry 9 (1980) 57

105. P. Wobrauschek, H. Aiginger, Spectrochim. Acta 35 B (1980) 607
106. P. Wobrauschek, H. Aiginger, Anal. Chem. 47 (1975) 852
107. J. Knoth, H. Schwenke, Z. Anal. Chem. 291 (1978) 200
108. J. Knoth, H. Schwenke, Z. Anal. Chem. 301 (1980) 7
109. J. Knoth, H. Schwenke, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15 (1977) 537
110. J. Knoth, H. Schwenke, Z. Anal. Chem. 294 (1979) 273
111. J. L. Campbell, S. B. Russell, S. Faiq, C. W. Schulte, R. W. Ollerhead, R. R. Gingerich, Nucl. Instr. Methods 181 (1981) 285
112. S. A. E. Johansson, Phys. Bl. 38 Nr. 12 (1982)
113. B. Gonsior, W. Bischof, B. Raith, A. Stratmann, H. R. Wilde: Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology, de Gruyter, Berlin, New York (1980)
114. B. Raith, H. R. Wilde, M. Roth, A. Stratmann, B. Gonsior, Nucl. Instr. Methods 168 (1980) 251
115. S. Brüggerhoff, E. Jackwerth, B. Raith, A. Stratmann, B. Gonsior, Z. Anal. Chem. 311 (1982) 252
116. S. Brüggerhoff, E. Jackwerth, B. Raith, S. Divoux, B. Gonsior, Z. Anal. Chem. 316 (1983) 221
117. P. Wirz, U. Kurfürst, K. H. Grobecker, Labor Praxis 4(5) (1980)
118. U. Kurfürst, K. H. Grobecker, Labor Praxis 5(1) (1981)
119. U. Kurfürst, B. Roes, Z. Anal. Chem. 308 (1981) 1
120. U. Kurfürst, B. Roes, K. H. Wachter, Z. Anal. Chem. 314 (1983) 1
121. U. Kurfürst, Z. Anal. Chem. 315 (1983) 304
122. U. Kurfürst, Z. Anal. Chem. 316 (1983) 1
123. A. Rosopulo, K. H. Grobecker, U. Kurfürst, Z. Anal. Chem. 319 (1984) 540
124. R. Bock: Methoden der analytischen Chemie, Bd. 2 I, Verlag Chemie, Weinheim 1980

125. L. Sachs: Angewandte Statistik, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1983)
126. M. Hengst: Einführung in die Mathematische Statistik und ihre Anwendung, BI Hochschultaschenbuch Bd. 42 (1967)
127. W. Rechenberg, Z.Anal.Chem. 311 (1982) 590
128. A. F. Holleman, E. Wiberg: Lehrbuch der Anorganischen Chemie, de Gruyter, Berlin, New York (1976)
129. F. A. Cotton, G. Wilkinson: Anorganische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim (1974)
130. Römpps Chemie Lexikon, 7.Aufl., Frankh'sche Verlags-handlung, Stuttgart 1973
131. F. Pawlek: Metallhüttenkunde, de Gruyter, Berlin, New York (1983)
132. Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim (1976)
133. H. Zumkley: Spurenelemente, Thieme Verlag Stuttgart, New York (1983)
134. E. Berman: Toxic Metals and their Analysis, Heyden & Son Ltd. (1980)
135. G. Becker, H. Overhoff, Med.Welt. 31 (1980) 1228
136. K. Krejci-Graf, Erdöl und Kohle 35 (1982) 163
137. H. Kirsch, U. Schirner, G. Schwarz, VGB Kraftwerks-technik 60(10), (1980) 814
138. T. Stiefel, K. Schulze, H. Zorn, G. Tölg, Arch.Toxicol. 45 (1980) 81
139. A. L. Reeves, Clin.Toxicol. 10 (1977) 37
140. D. G. Freiman, H. L. Hardy, Hum.Pathol. 1 (1970) 25
141. H. Kühn, R. Scheithauer, M. Hartung, B. Kaduk, T. Link, Pathologie 4 (1983) 155
142. M. Hartung, K. H. Schaller, E. Brand, Int.Arch.Occup.Environ.Health 50 (1982) 53
143. R. M. Forbes, A. R. Cooper, H. H. Mitchell, J.Biol.Chem. 209 (1954) 857

144. I. Sjögren, G. Hillerdal, A. Andersson, O. Zetterström,
Thorax 35 (1980) 653
145. P. F. Urone, H. K. Anders, Anal.Chem. 22 (1950) 1317
146. H. J. Koch, E. R. Smith, J.Clin.Endocrinol. 16 (1956) 123
147. G. S. Fell, H. Smith, R. A. Howie, J.Clin.Path. 21 (1968) 8
148. H. A. Schroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton,
J.Chron.Dis. 19 (1966) 545
149. H. J. Ludewigs, A. M. Thiess, Zbl.Arbeitsmed. 20(11),
(1970) 329
150. C. C. Jones, Arch.Environ.Health 26 (1973) 245
151. H. Schellhas, Stahl und Eisen 104(14), (1984) 43
152. A. Zober, K. Kick, K. H. Schaller, B. Schellmann, H. Valentin,
Zbl.Bakt.Hyg. 179 (1984) 80
153. D. A. Hikade, D. H. Stedman, J. G. Walega, Anal.Chem. 56
(1984) 1629
154. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk
of Chemicals to Man, Vol.11, World Health Organisation,
Lyon (1976)
155. R. Doll, L. G. Morgan, F. E. Speizer, Br.J.Cancer 24(4),
(1970) 623
156. G. Lehnert, D. Szadkowski: Die Bleibelastung des Menschen,
Verlag Chemie, Weinheim (1983)
157. Umweltbundesamt Ber. 3/76: Luftqualitätskriterien für Blei
158. I. Treuner, Dissertation, Nürnberg (1979)
159. Umweltbundesamt Ber. 4/77: Luftqualitätskriterien für Cadmium
160. H. M. Perry, I. H. Tipton, H. A. Schroeder, R. L. Steiner,
M. J. Cook, J.Chron.Dis. 14 (1961) 259
161. J. Rosmanith, H. J. Einbrodt, W. Ehm, Staub Reinh. Luft 36(2),
(1976) 55
162. R. R. Lauwerys, J. P. Buchet, H. A. Roels,
Int.Arch.Occup.Environ.Health 36 (1976) 275

163. G. Zartner-Nyilas, H. Valentin, K. H. Schaller, R. Schiele:
Cadmium - ein Gesundheitsrisiko? Verlag Eugen Ulmer,
Stuttgart (1983)
164. L. Friberg: Vergiftungen durch Cadmium, in: Handbuch der
gesamten Arbeitsmedizin, Hrsg. E. W. Baader, Bd.2 I,
Urban+Schwarzenberg, Berlin, München, Wien 1961
165. R. R. Lauwerys, J. P. Buchet, H. A. Roels, J. Brouwers,
D. Stanescu, Arch.Environ.Health 28 (1974) 145
166. A. Brockhaus, I. Freier, U. Ewers, E. Jermann, R. Dolgner,
Int.Arch.Occup.Environ.Health 52 (1983) 167
167. G. P. Lewis, W. J. Jusko, L. L. Coughlin, J.Chron.Dis. 25
(1972) 717
168. H. J. Einbrodt, J. Rosmanith, D. Prajsnar,
Naturwiss. 63 (1976) 446
169. K. H. Schaller, L. Schneider, G. Hall, H. Valentin,
Zbl.Bakt.Hyg. 178 (1984) 446
170. F. Umland, E. Cosack, Z.Anal.Chem. 318 (1984) 581

Bei einzelnen Teilgebieten dieser Arbeit wurde ich in folgenden Arbeitsgruppen unterstützt:

- Plasmaemissionsspektrometrie (Kap. 4.2)

Dr. J. A. C. Broekaert, Fr. W. Bartusch

(Institut für Spektrochemie und angewandte Spektroskopie,
Dortmund)

- Totalreflektierende Röntgenfluoreszenzspektrometrie (Kap. 4.3)

Dr. R. Klockenkämper

(Institut für Spektrochemie und angewandte Spektroskopie,
Dortmund)

- Protoneninduzierte Röntgenspektrometrie (Kap. 4.4)

B. Raith

(Institut für Experimentalphysik, Ruhr-Universität Bochum)

- Feststoff-Atomabsorptionsspektrometrie (Kap. 4.5)

Dr. U. Kurfürst, Fr. B. Klüßendorf

(Grün-Optik, Wetzlar)

- Probenahme (Kap. 5.1.2)

Dr. U. Zeeh

(Pathologisches Institut der Städtischen Kliniken Dortmund)

9. Anhang	Seite
Anhang A: Perchlorsäureaufschluß	204
Anhang B: Eich- und Probenlösungen für die AAS-Bestimmung	207
Anhang C: Meßparameter der AAS-Bestimmung	210
Anhang D: Anreicherung	212
Anhang E: Meßparameter der ICP-Bestimmung	216
Anhang F: Meßparameter der TRXRF-Analyse	218
Anhang G: Meßparameter der PIXE-Analyse	219
Anhang H: Rohdaten der Gewebeanalysen	220
Anhang I: Tabellen zur Auftragung der Daten im logarith- mischen Wahrscheinlichkeitsnetz	229
Anhang K: Cadmium-Gehalte des Lungengewebes von Probanden mit vollständiger Raucher-Anamnese	234

Anhang A: Perchlorsäureaufschluß

1. Probenvorbereitung

- zu analysierendes Probenmaterial in beschrifteten Gefäßen gefriertrocknen (etwa 24 h)
- etwa 5 l bidest. Wasser frisch herstellen
- 25-ml-Quarz-Bechergläser und -Uhrgläser 10-12 h in 65%iger HNO_3 ausdämpfen, mit bidest. Wasser warm abspülen, weitere 3 h in bidest. Wasser ausdämpfen, trocknen, beschriften
- 5-ml-Meßkolben und -Stopfen 6-8 h in Königswasser (65%ige HNO_3 : 37%ige $\text{HCl} = 1:1 \text{ V/V}$) auskochen, mit bidest. Wasser gründlich spülen, trocknen
- 65%ige HNO_3 destillieren ("sub-boiling-distillation")
Destillationsgeschwindigkeit: 10 Tropfen pro min
Destillat der ersten Stunde als Vorlauf verwerfen, dann für jede Aufschlußprobe etwa 6 ml HNO_3 destillieren
- hochreine 70%ige HClO_4 in sorgfältig ausgedämpftes Quarzgefäß abfüllen
- Einwaage des Probenmaterials (etwa 500 mg, max. 800 mg; Genauigkeit $\pm 0.1 \text{ mg}$)

2. Probenaufschluß

Das Probenmaterial wird in einem 25-ml-Quarz-Becherglas mit 5.0 ml bidest. Wasser (Vollpipette) aufgeschlämmt und mit einem Quarz-Uhrglas abgedeckt. Man läßt das Becherglas etwa 10 min stehen, bis das Gewebematerial vollständig benetzt ist (das Wasser wird dabei teilweise vom trockenen Probenmaterial aufgesaugt). Danach gibt man 100 μl dest. HNO_3 zu und erwärmt auf der Heizplatte vorsichtig bis zum Sieden (etwa 120°C). Dann setzt man weitere 400 μl dest. HNO_3 zu und erhöht die Heizleistung leicht (auf etwa 140°C). Die Oberfläche des Probenmaterials wird nun langsam durch die Salpetersäure unter Schaumbildung angegriffen; erste Partikel lösen sich ab. Läßt die Schaumentwicklung

nach, so gibt man weitere 500 μ l dest. HNO_3 zu. Man läßt die Proben auf der Heizplatte stehen, um die Lösung möglichst weit einzuengen; bei Aufkonzentrierung der Säure wird bereits ein Teil des Materials zerstört. In dieser Phase des Aufschlusses muß das Verhalten der Lösung kontrolliert werden, weil bei einer partiellen Überhitzung des ungleichmäßig verteilten Probenmaterials Siedeverzüge entstehen können. Nach kurzzeitigem Abkühlen der Probe gibt man 1.0 ml dest. HNO_3 zu und engt das Gemisch bis auf etwa 1 ml ein. Das Probenmaterial ist - je nach Menge des Staubanteils und ungelöster organischer Restbestandteile - hell bis dunkel braun. Nach einer weiteren Zugabe von 1.0 ml dest. HNO_3 wird die Heizleistung erneut erhöht (auf etwa $150-160^\circ\text{C}$). Die Lösung wird schließlich klar. Eine plötzliche Trübung unter Entwicklung dichter nitroser Gase tritt ein, wenn nur noch etwa 0.5 - 1.0 ml Lösung im Gefäß sind. An dieser Stelle muß die Probe sofort von der Heizplatte genommen werden, um vollständiges Eintrocknen und unlösliche organische Rückstände zu vermeiden. Man läßt abkühlen und gibt nacheinander 2.0 ml dest. HNO_3 und 1.0 ml 70%ige HClO_4 zu. Diese Lösung wird auf etwa 170°C aufgeheizt. Dabei entweichen zunächst nitrose Gase; die Lösung beginnt zu sieden und klart wieder auf. Sie verfärbt sich bei fortschreitendem Aufschluß von dunkelbraun über rot und orange nach gelb (diese Farbfolge kann als Hinweis auf die Menge des noch nicht aufgeschlossenen organischen Anteils angesehen werden). Wenn im Becherglas nur noch etwa 1 ml Aufschlußlösung, die überwiegend aus HClO_4 besteht, vorhanden ist, setzt eine heftige Reaktion ein, bei der die restlichen organischen Bestandteile oxidiert werden. Die stark schäumende gelbe Lösung hellt während dieser Oxidationsphase unter großer Wärme- und Rauchentwicklung weiter auf, bis sie schließlich farblos ist. Die Heftigkeit der hier beschriebenen Re-

aktion, die sogar explosionsartig verlaufen kann, läßt sich durch sorgfältiges vorheriges Abrauchen des Probenmaterials mit HNO_3 im "Voraufschluß" vermindern. Bereits vor dem Zusatz von HClO_4 sollte die organische Matrix also möglichst weitgehend zerstört sein. Die farblose, klare Lösung wird anschließend bei etwa 180°C eingeeengt. Nach dem vollständigen Entweichen der Perchlorsäurenebel verbleibt ein weißer, kristalliner Rückstand.

3. Probenaufbereitung

Der kristalline Rückstand der Aufschlußlösung wird mit 2.0 ml Salpetersäure (65%ige HNO_3 mit Wasser 1:10 V/V verdünnt) versetzt und unter Rückfluß so lange erhitzt, bis er vollständig gelöst ist. Oft verbleibt allerdings am Becherglasboden ein feiner weißer Silikatniederschlag, der nach dem Auslaugen mit der Säure für eine quantitative Spurenbestimmung jedoch unberücksichtigt bleiben kann (der Rückstand enthält $\leq 1\%$ der Spuren). Die Lösung wird mit bidest. Wasser in einen 5-ml-Meßkolben übergespült; die Becherglaswandung wird mit weiteren 2 ml Wasser sorgfältig abgespült, und diese werden mit in den Kolben gegeben. Man läßt abkühlen, füllt bis zur Eichmarke auf und durchmischt. Die Meßlösung kann in Einzelfällen durch die in der Lösung verteilten Silikatpartikel getrübt sein. Da diese Teilchen bei der Graphitrohr-AAS verstärkt Streulicht und unreproduzierbare Meßsignale verursachen sowie bei der Flammen-AAS Kapillare und Zerstäuber verstopfen können, sollten sie durch 15 min Zentrifugieren abgetrennt werden. Die Weiterbehandlung der Meßlösungen ist Anhang B zu entnehmen.

Anhang B: Eich- und Probenlösungen für die AAS-Bestimmung

1. Bestimmung mit der Flamme

- Mischeichlösungen für Al, Be, Co, Cr, Cu, Fe, Mn und Ni

Die in Tab. B.1 angegebenen Volumina der Eichlösungen werden mit einer im Volumen variablen Mikroliterpipette in 10-ml-Meßkolben dotiert und mit verdünnter Salpetersäure (65%ige HNO_3 : Wasser = 1:50 V/V) aufgefüllt. Die Eichlösungen werden entsprechend den Tabellenangaben aus den Stammlösungen vorverdünnt. Zur Herstellung der Eichlösungen für Cd und Pb siehe Anhang D.

Element	Stammlösung [mg·ml ⁻¹]	Eichlösung [µg·ml ⁻¹]	Dotierung (pro 10 ml) [µl]
Al	1	1000	0/25/50/75/100/125/150
Be	2	50	0/20/40/60/80/100/120
Co	1	100	0/20/40/60/80/100/120
Cr	1	100	0/20/40/60/80/100/120
Cu	1	125	0/20/40/60/80/100/120
Fe	1	1000	0/20/40/60/80/100/120
Mn	1	50	0/20/40/60/80/100/120
Ni	2	200	0/20/40/60/80/100/120

Tab. B.1 Verdünnungsschritte zur Herstellung der Eichlösungen

Element	Konzentrationen der Mischeichlösungen [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]						
	0	1	2	3	4	5	6
Al	0.0	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0
Be	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
Co	0.0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2
Cr	0.0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2
Cu	0.0	0.25	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50
Fe	0.0	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
Mn	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
Ni	0.0	0.4	0.8	1.2	1.6	2.0	2.4

Tab. B.2 Konzentrationen der Mischeichlösungen

- Meßlösungen

Von 5.0 ml Aufschlußlösung werden 0.5 ml abgenommen, in ein gereinigtes 4-ml-Röhrchen aus PVC gegeben und mit 0.5 ml bidest. Wasser verdünnt (Lösung A). Von dieser gut durchmischten Meßlösung A werden 100 μl abgenommen und erneut mit bidest. Wasser auf 1.0 ml Gesamtvolumen verdünnt (Lösung B).

Lösung A dient im allgemeinen zur Bestimmung von Aluminium, Kupfer, Chrom und Mangan, Meßlösung B zur Bestimmung von Eisen.

2. Bestimmung im Graphitrohr

- Mischeichlösungen für Be, Co und Ni

In einen 100-ml-Meßkolben werden je 50 μl Cobalt- und Nickelstammlösung dotiert. Die Berylliumstammlösung wird vor der 50- μl -Dotierung 1:40 mit Wasser verdünnt.

Element	Stammlösung [mg·ml ⁻¹]	Eichlösung [ng·ml ⁻¹]
Be	2	25
Co	1	500
Ni	2	1000

Tab. B.3 Konzentrationen der Mischeichlösung

- Meßlösungen

Für die Anwendung des Eichzusatzverfahrens werden von 5,0 ml Aufschlußlösung jeweils 400 μl in 4 gereinigte Becher des Probendosierautomaten gegeben. Die erste der Proben wird mit verdünnter Salpetersäure (65%ige $\text{HNO}_3\text{:H}_2\text{O} = 1:50 \text{ V/V}$) zu 500 μl ergänzt: Bei den weiteren Proben werden ansteigende Volumina der Mischeichlösung (Tab. B.3) dotiert; anschließend wird mit verdünnter Salpetersäure zu je 500 μl ergänzt. Die Dotierungen sind Tab. B.4 zu entnehmen.

Probenbecher	Zusatz Probelösung [μl]	Zusatz Mischeichlösung [μl]	Zusatz verd. HNO_3 [μl]	Eichzusätze ng·ml ⁻¹		
				Be	Co	Ni
1	400	0	100	0	0	0
2	400	20	80	1	20	40
3	400	40	60	2	40	80
4	400	60	40	3	60	120

Tab. B.4 Dotierungen nach dem Eichzusatzverfahren

Anhang C: Meßparameter der AAS-Bestimmung

1. Bestimmung mit der Flamme

Atomabsorptions-Spektrometer: Pye Unicam SP9

Element	Lampenstrom [mA]	Wellenlänge [nm]	Spalt [nm]	Flammenzusammen- setzung	Konzentrationsbereich [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]
Al	5	309.3	0,5	Acetylen/Lachgas	2.5 - 15.0
Be	5	234.9	0,5	Acetylen/Lachgas	0.1 - 0.6
Cd	3	228.8	0.5	Acetylen/Luft	0.4 - 2.4
Co	5	240.7	0.2	Acetylen/Luft	0.2 - 1.2
Cr	5	357.9	0.2	Acetylen/Luft	0.2 - 1.2
Cu	3	324.7	0.5	Acetylen/Luft	0.25 - 1.50
Fe	5	248.3	0.2	Acetylen/Luft	2.0 - 12.0
Mn	5	279.5	0.2	Acetylen/Luft	0.1 - 0.6
Ni	5	232.0	0.2	Acetylen/Luft	0.4 - 2.4
Pb	5	283.3	1.0	Acetylen/Luft	1.0 - 4.0

Tab. C.1 Meßbedingungen für die Bestimmung mit der Flamme

2. Bestimmung im Graphitrohr

Atomabsorptions-Spektrometer	Beckmann 1272
Graphitrohr-Küvette	HGA 76B (Perkin Elmer)
Probendosierautomat	AS1 (Perkin Elmer)
Schutzgas	Argon
Untergrundkompensation	D ₂

Die optimierten Meßbedingungen für die Bestimmung von Cobalt, Nickel und Beryllium in Lungengewebsmaterial sind Tab. C.2 zu entnehmen.

Element	Lampenstrom [mA]	Wellenlänge [nm]	Spalt [nm]	Temperaturprogramm [°C]		
				Trocknen	Veraschen	Atomisieren
Be	5	234,9	0,5	110(20s)	900(15s)	2700(10s) Gasstop
Co	5	240,7	0,2	110(20s)	900(15s)	2600(10s) Gasstop
Ni	5	232,0	0,2	110(20s)	1000(15s)	2700(10s) Gasstop

Tab. C.2 Meßbedingungen für die Bestimmung in der Graphitrohr-Küvette

Beryllium wurde in Graphitrohr-Küvetten mit Plattformen nach L'Vov bestimmt; für Cobalt und Nickel wurden pyrolytisch beschichtete Rohre eingesetzt. Die Arbeitsvorschrift zum Beschichten der Rohre ist Tab. C.3 zu entnehmen.

Pyrolytische Beschichtung der Graphitrohre

Der Betriebsdruck des zur Beschichtung verwendeten Methan/Argon-Gemisches (10% Methan, 90% Argon) soll wenig mehr als $0,2 \text{ kp/cm}^2$ betragen, in keinem Fall aber über $0,5 \text{ kp/cm}^2$ hinausgehen. Die entstehende Flamme muß blau gefärbt sein - keineswegs gelb - und soll während des Beschichtungsvorganges eine Höhe von etwa 1 cm über der Graphitrohröffnung besitzen. Folgende Arbeitsschritte sind erforderlich:

- 3mal je 5-10 s ausheizen (normaler Argonstrom)
- auf 500°C aufheizen, 20 s bei dieser Temperatur belassen;
- auf 2100°C aufheizen, beim Überschreiten von 1500°C (nicht bei tieferen Temperaturen!) auf Methan/Argon-Gemisch umschalten;
- Temperatur von 2100°C 200 s halten;
- Graphitrohr abkühlen lassen und auf Argonbetrieb zurückschalten.
- auf 500°C aufheizen, usw.

Dieser Vorgang wird insgesamt 3mal durchgeführt. Anschließend muß die Öffnung des Graphitrohres überprüft und gegebenenfalls nachgebohrt werden.

Tab. C.3 Pyrolytische Beschichtung von Graphitrohr-Küvetten

Anhang D: Anreicherung

1. Probenvorbereitung

- 25- und 10-ml-Quarz-Bechergläser sowie zugehörige Quarz-Uhr-gläser 10-12 h in 65%iger HNO_3 ausdämpfen, mit bidest. Wasser warm abspülen, weitere 3 h in bidest. Wasser ausdämpfen, trocknen, beschriften
- etwa 5 l bidest. Wasser frisch herstellen
- 65%ige HNO_3 destillieren ("sub-boiling-distillation")
Destillationsgeschwindigkeit: 10 Tropfen pro min
Destillat der ersten Stunde als Vorlauf verwerfen, dann für jede Probe etwa 2 ml HNO_3 destillieren
- Ansetzen einer wäßrigen Ascorbinsäurelösung ($100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
(die Ascorbinsäure wird nach dem Einwägen in bidest. Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst); für jede Probe werden 2.0 ml benötigt
- Ansetzen einer wäßrigen Diethyl-O,O-dithiophosphorsäurelösung (Ammoniumsalz) ($100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$); für jede Probe wird 1.0 ml benötigt
- Herstellen der Aktivkohlesuspension ($5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$); für jede Probe werden 10.0 ml benötigt
- hochreine 27%ige NH_3 -Lösung in sorgfältig ausgedämpftes Gefäß abfüllen
- Trockenschrank auf 120°C vorheizen
- Filtriervorrichtung montieren (Wasserstrahlpumpe, Witt'scher Topf, teilbare Nutsche nach Hahn oder Matthaei)
- 2-ml-Zentrifugengefäße bereitstellen (gut geeignet sind unten spitz zulaufende Gefäße)
- verdünnte Salpetersäure ansetzen ($65\% \text{ige } \text{HNO}_3 : \text{H}_2\text{O} = 1:3 \text{ V/V}$)

2. Adsorption der Spuren an Aktivkohle

2.5 ml Aufschlußlösung werden in ein gereinigtes 25-ml-Quarz-Becherglas gegeben und mit bidest. Wasser auf 10-15 ml verdünnt. Die Lösung wird mit 200 μl 27%iger Ammoniaklösung versetzt und gut durchmischt. Dabei stellt sich ein pH-Wert um 1.5 ein. An-

schließlich gibt man 2.0 ml Ascorbinsäurelösung ($100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$) zu, um 3-wertiges Eisen zu reduzieren. Man durchmischt sorgfältig und läßt die Lösung im bedeckten Becherglas etwa 1 min stehen. Dann wird 1.0 ml Diethyl-0,0-dithiophosphorsäure-Lösung ($100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$) zugesetzt. Während 3 min Standzeit der Lösung (Stoppuhr) wird ein Weißbandfilter (23 mm $\varnothing$; Schleicher&Schüll) in die Nutsche der Filtriereinrichtung eingelegt und mit 50 mg Aktivkohle beschichtet. Dazu werden mit einer Pipette unter intensivem Rühren der Aktivkohlesuspension (Magnetührwerk) 10.0 ml entnommen und auf das Filter gegeben. Unter vorsichtigem und langsamem Absaugen (Wasserstrahlvakuum) wird eine sehr gleichmäßige Beschichtung des Filters mit Aktivkohle erreicht. Die Probenlösung wird durch die Kohleschicht filtriert, wobei die komplexierten Spuren adsorbiert werden. Das Aktivkohlefilter wird vorsichtig mit einer Kunststoffpinzette von der Nutsche abgenommen, in ein 10-ml-Quarz-Becherglas gegeben, mit einem Uhrglas bedeckt und 30 min in den vorgewärmten Trockenschrank gestellt.

3. Isolieren der adsorbierten Spuren

Die Aktivkohle wird nach dem Trocknen vorsichtig vom Filter abgeklopft. Nach Zusatz von 0.5 ml dest. HNO_3 wird unter gelindem Erwärmen bis zur Trockne abgeraucht (Vorsicht, da die Proben sehr leicht spritzen!). Der Rückstand wird nach dem Erkalten mit 0.5 ml HNO_3 (65%ige $\text{HNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} = 1:3 \text{ V/V}$) aufgenommen und gründlich suspendiert. Dabei ist darauf zu achten, daß der gesamte am Becherglasboden anhaftende Aktivkohlerückstand vollständig abgelöst wird. Die Suspension wird möglichst vollständig in ein Zentrifugengefäß überführt und etwa 30 min zentrifugiert. In der Überstehenden Lösung werden Cadmium und Blei mit Hilfe der Flammen-AAS bestimmt. Kann die Bestimmung nicht sofort im Anschluß an das Zentrifugieren erfolgen, so empfiehlt es sich, die Überstehende klare Lösung in

ein anderes Gefäß zu überführen, um eine erneute Suspendierung der Kohle zu vermeiden.

Weiterhin ist es wichtig, die Gefäße nach dem Zentrifugieren möglichst erschütterungsfrei zu transportieren, um Streulicht an Kohlepartikeln in der Flamme bzw. um ein Verstopfen der Zerstäuberkapillare bei der anschließenden Messung zu vermeiden. Beim Überführen der Aktivkohlesuspension in die Zentrifugengefäße sollte darauf geachtet werden, daß in der Spitze der Gefäße keine Luftblasen eingeschlossen werden, die ebenfalls zu einer erneuten Suspendierung der Kohle beitragen können.

4. Mischeichlösungen

Die in Tab. D.1 angegebenen Volumina der Eichlösungen werden mit einer im Volumen variablen Mikroliterpipette in 10-ml-Meßkolben dotiert und mit verdünnter Salpetersäure (65%ige $\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O} = 1:3 \text{ V/V}$) aufgefüllt. Die Eichlösungen werden entsprechend den Tabellenangaben aus den Stammlösungen verdünnt. Zu den Meßbedingungen für die Bestimmung von Cadmium und Blei mit Hilfe der Flammen-AAS siehe Anhang B.

Element	Stammlösung [mg·ml ⁻¹]	Eichlösung [µg·ml ⁻¹]	Dotierung (pro 10 ml) [µl]
Cd	1	100	0/40/80/120/160/200/240
Pb	1	100	0/100/150/200/250/300/400

Tab. D.1 Dotierungen der verdünnten Eichlösungen für Cadmium und Blei (in 10-ml-Meßkolben)

Eichlösung Nr.	Cadmium [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]	Blei [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]
0	0.0	0.0
1	0.4	1.0
2	0.8	1.5
3	1.2	2.0
4	1.6	2.5
5	2.0	3.0
6	2.4	4.0

Tab. D.2 Cadmium- und Blei-Konzentrationen der Mischeich-
lösungen

Anhang E: Meßparameter der ICP-Bestimmung

Tab. E.1 enthält die Wellenlängen, bei denen die Elemente in den angegebenen Konzentrationsbereichen bestimmt wurden. In der letzten Spalte ist der Typ des eingesetzten Spektrometers vermerkt. Tab. E.2 gibt die Geräteparameter für die simultane bzw. sequentielle Bestimmung wieder.

Element	Wellenlänge [nm]	Konzentrationsbereich der Eichlösungen [$\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$]	Spektralapparat
Al	396.15	2.5 - 25.0	Simultanspektrometer
Cd	228.80	0.25 - 2.5	Sequenzspektrometer
Cr	267.71	0.2 - 2.0	Sequenzspektrometer
Cu	324.75	0.2 - 2.0	Simultanspektrometer
Fe	259.94	10.0 - 100.0	Simultanspektrometer
Mn	257.61	0.05 - 0.5	Sequenzspektrometer
Ni	352.45	0.5 - 4.0	Sequenzspektrometer
Pb	405.78	0.5 - 4.0	Sequenzspektrometer

Tab. E.1 Wellenlängen und untersuchte Konzentrationsbereiche bei Simultan- bzw. Sequenz-Analyse

ICP

HF-Generator	FS-10 (Kontron-Linn) maximale Ausgangsleistung 10 kW Frequenz 27.12 MHz (freilaufend) gewählte Leistung: 3.5 kW
Quarzbrenner	nach Greenfield äußeres Gas: 25 l N ₂ /min mittleres Gas: 8 l Ar/min
Zerstäuber	konzentrischer Glaszerstäuber (Meinhard) Aerosolgas: 2 l Ar/min (Gasdruck: 5 bar)
Spektralapparate	
Ausleuchtung	3 Linsen-System Beobachtungszone: 4 mm x 4 mm (unmittelbar über dem Brennerend)
Sequenzspektrometer	0.9-m Mikrocomputer gesteuerter Czerny- Turner Monochromator; Gitter: Konstante: 1/2400 mm; Abmessungen: 90 mm x 90 mm; Eintrittsspaltbreite: 12 µm Austrittsspaltbreite: 15 µm sequentielle Messung von Linien- und Unter- grundintensität mit Hilfe einer Quarz-Re- fraktorplatte vor dem Austrittsspalt; Mikrocomputer Intel 80/88 Photomultiplier EMI 9789 QB Meßzyklus: Vorlauf 10 s, Integrationszeit 1 s
Simultanspektrometer	1-m Paschen-Runge Vakuum-Spektrometer (Baird Spectrovac 1000) mit rechnergesteuerter Ver- schiebung des Eintrittsspalt; Gitter: Konstante: 1/1440 mm; Breite: 50 mm; Höhe: 30 mm; Eintrittsspaltbreite: 25 µm Austrittsspaltbreite: 80 µm (173-385 nm: 2. Ordnung; 346-767 nm: 1. Ordnung) Photomultiplier 1 P 28, R 166, 1 P 21 Rechner: Modcomp II Meßzyklus: Vorlauf 10 s, abwechselnde In- tegration (1 s) von Linien- und Untergrund- intensität

Tab. E.2 Geräteparameter für die ICP-Simultan- bzw. Sequenz-
Analyse

Anhang F: Meßparameter der TRXRF-Analyse

1. Probenvorbereitung

Die Quarzprobenträger werden 6-8 h in 65%iger HNO_3 ausgedämpft, mit bidest. Wasser abgespült und getrocknet. Von 5.0 ml Aufschlußlösung werden 100 μl abgenommen, mit 600 μl bidest. Wasser, 200 μl Ethanol sowie 100 μl Gallium-Eichlösung ($10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) versetzt und gut durchmischt. 20 μl dieser Lösung werden auf die Mitte des Quarzprobenträgers pipettiert und im Wasserstrahlvakuum (Exsikkator) eingetrocknet. Die so vorbereiteten Probenträger sollten wegen der hohen Kontaminationsgefahr durch Verunreinigungen der Luft sofort anschließend vermessen werden.

2. Geräteparameter und Meßbedingungen

Energiedispersives RFA-System mit Totalreflexionsanregung

"Extra II", bestehend aus:

Röntgengenerator Iso-Debyeflex 1001 (Rich. Seifert, Ahrensburg)

Betriebsbedingungen:

Anregungsquelle: Molybdän-Röhre

Strom: 10 mA

Spannung: 58 kV

Probenraum Totalreflexionskammer mit justierbarer Röntgen-Röhrenhaube V4/1/S

Detektor Si(Li)-Detektor

Registrierung rechnergesteuertes Vielkanalanalysator-System mit Spektrenauswertung (Link Systems, Modell 860);
Meßzeit: 200 s

Anhang G: Meßparameter der PIXE-Analyse

PIXE

Strahlungsquelle	Dynamitron-Tandem-Beschleuniger (120°-Rohr) Austrittsfenster: 7,5 μm Kapton-Folie (Dupont)
Strahlparameter	Protonenenergie am Target: 2,0 MeV Strahlstrom: 40 $\pm$ 2 nA Strahldurchmesser: 2 mm
Probenanordnung	Plexiglas-Probenträger; 45° zur Strahlrichtung, 10 mm von Austrittsfolie (Messung mit "offenem Strahl"); zwischen Target und Detektor 100 μm Hostaphan-Absorber (Hoechst)
Detektor	28 mm ² Si(Li)-Detektor, aktive Dicke 5 mm Energieauflösung: 155 eV bei 5,9 KeV (Mn K α)
Registrierung	Impulsverstärker mit Pile-up-Rejection (Ortec, Modell 572); Vielkanalanalysator (Intertechnique) mit Daten- transfer zu PDP 10 (Digital Equipment Corp.); off-line-Auswertung; Meßzeit: 2000 s

Anhang H: Rohdaten der Gewebeanalysen

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]										persönliche Daten		
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Geschl.	Alter	Berufliche Tätigkeit
1	50.4	0.011	0.2	0.1	1.7	7.0	644	1.1	0.9	0.4	w	37	Realschullehrerin
2	32.5	0.002	1.6	0.2	0.5	7.1	1290	0.7	4.5	0.4	m	53	Malermeister
3	96.1	0.009	2.9	0.4	2.7	5.7	853	1.8	7.8	0.8	m	69	Bäcker
4	944	0.026	0.2	0.3	2.0	3.4	991	1.2	1.6	1.0	m	72	Bergmann
5	115	0.005	2.7	0.2	1.5	5.8	549	1.3	4.9	0.7	m	60	Fabrikarbeiter
6	196	0.010	3.5	0.2	3.0	8.4	1120	1.2	1.2	0.5	m	53	Maurer
7	37.8	0.003	2.8	0.3	1.9	9.5	1140	1.1	12.4	0.4	m	65	Landwirt
8	633	0.018	0.9	0.2	8.4	6.0	663	2.6	2.2	1.2	m	38	Starkstromelektriker
9	161	0.005	3.1	0.1	2.1	6.1	1130	1.4	1.2	0.4	m	50	Arbeiter in Glüherei
10	83.5	0.004	0.3	0.2	1.7	9.7	538	1.7	2.3	1.4	m	37	Maurer
11	188	0.024	1.3	0.3	3.1	6.3	1680	3.7	2.9	0.7	m	60	Landwirt
12	208	0.020	0.1	0.2	3.5	5.4	1190	1.6	1.3	0.6	w	73	Hausfrau
13	174	0.006	1.2	0.2	4.5	10.3	677	1.3	0.8	0.6	m	28	Landarbeiter
14	72.6	0.005	0.1	0.2	1.8	11.5	973	0.9	1.0	0.5	m	47	Schreiner
15	112	0.007	0.1	0.2	1.6	3.5	620	0.8	0.7	0.2	w	73	Hausfrau
16	108	0.003	3.3	0.1	5.0	5.0	940	1.0	0.5	0.4	m	48	Tischler
17	405	0.010	1.1	0.1	1.9	5.2	1050	1.1	1.6	0.9	m	59	Bergmann
18	75.9	0.002	0.5	0.1	2.2	6.7	922	1.4	2.9	0.8	m	51	Landarbeiter

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]										Persönliche Daten	
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Geschl.	Alter
19	69.3	0.001	0.2	0.2	1.2	7.6	933	1.7	4.7	0.4	w	35
20	217	0.005	0.8	0.1	0.6	2.9	695	1.2	0.4	0.4	m	41
21	96.7	0.002	0.9	0.2	3.7	9.3	777	1.0	0.8	0.3	m	69
22	52.6	0.002	7.4	0.1	0.6	4.9	1320	1.6	0.5	0.4	m	58
23	306	0.009	0.3	1.4	2.6	6.5	642	1.8	45.6	0.4	w	67
24	31.4	0.001	0.3	0.2	1.6	4.6	1350	0.7	0.6	0.4	w	37
25	100	0.003	2.4	0.2	3.0	7.0	681	1.4	1.5	0.5	m	58
26	85.6	0.003	0.2	0.1	2.2	11.1	858	0.7	2.3	1.2	m	49
27	282	0.014	0.4	0.2	4.8	6.2	642	2.1	2.3	2.5	m	44
28	22.4	0.001	1.0	0.1	0.4	5.6	1210	0.4	0.5	0.3	m	54
29	208	0.009	0.7	2.5	4.2	175	1050	4.0	277	0.8	w	68
30	70.6	0.003	2.6	0.6	2.4	9.2	580	1.7	14.8	0.3	w	53
31	86.8	0.003	0.2	0.5	1.9	53.6	330	1.7	39.6	0.7	m	66
32	54.0	0.002	0.1	0.1	1.7	13.0	916	0.7	7.7	0.4	m	42
33	134	0.003	1.5	0.1	2.5	16.3	684	0.9	0.9	0.6	m	65
34	95.9	0.003	0.9	0.1	1.0	5.2	828	0.7	0.5	0.4	m	71
35	152	0.008	0.2	0.7	2.3	6.8	582	1.3	31.1	0.5	w	63
36	69.5	0.002	0.5	0.1	0.7	7.1	395	0.7	2.6	0.3	w	58

Berufliche Tätigkeit

Sekretärin
Kaufmann
Schlosser
Textilfärber
Krankenschwester
Hausfrau
Kaufmann
Schreiner
Punktschweißer
Gastwirt
Sekretärin
Hausfrau
Bankkaufmann
Mechaniker
Gastwirt
Theologe
Verkaüferin
Verwaltungsangestellte

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]										Persönliche Daten		
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Geschl.	Alter	Berufliche Tätigkeit
37	313	0,005	1,1	1,2	5,7	15,9	839	2,4	15,2	1,0	m	46	Maler
38	57,9	0,002	0,9	0,1	1,3	7,1	771	0,7	0,9	0,5	m	53	Elektriker
39	209	0,008	2,4	0,5	8,4	8,5	812	2,3	9,4	0,8	m	61	Elektriker
40	201	0,003	1,2	0,2	4,9	3,6	778	2,1	10,8	0,8	m	52	Maurer
41	967	0,018	2,9	0,4	8,8	4,6	2190	3,5	7,0	1,0	m	50	Maschinenschlosser
42	178	0,008	2,4	0,3	3,1	5,7	1410	2,0	1,6	4,4	m	64	Rangierer
43	267	0,008	1,6	2,7	7,1	496	1210	4,4	207	1,0	m	55	Schlosser
44	222	0,005	2,6	2,3	1,0	95,5	661	1,4	386	0,6	m	53	Bergmann
45	99,7	0,004	0,3	0,9	1,1	75,7	806	1,6	54,8	0,9	w	62	Buchhalterin
46	114	0,006	2,6	0,2	2,4	7,1	1130	1,0	5,0	1,1	m	59	Maschinenschlosser
47	38,4	0,003	1,8	0,1	0,2	7,7	958	0,5	8,1	0,8	w	44	Putzfrau
48	310	0,008	2,2	0,4	20,6	6,9	1080	2,5	24,9	0,9	m	57	Sägeverarbeiter
49	141	0,007	1,3	0,4	2,4	5,9	565	1,4	6,6	0,5	m	60	techn. Kaufmann
50	237	0,007	4,2	0,1	1,9	5,4	934	1,1	1,1	0,4	m	49	Arbeiter (Steinwolle)
51	106	0,005	1,6	0,2	2,0	6,9	1890	0,8	0,9	0,6	m	74	Kaufmann
52	35,0	0,002	1,1	0,1	0,4	5,3	2260	1,2	0,6	1,3	m	44	Installateur
53	162	0,004	3,0	0,5	1,9	25,9	1260	1,3	104	0,4	m	60	Kaufmann
54	108	0,012	0,2	0,2	1,6	11,9	758	2,0	2,9	0,8	m	54	Arbeiter in Lampenindustrie

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Tr.G.]										Persönliche Daten	
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Geschl.	Alter
55	229	0.003	0.3	0.2	6.9	23.9	707	1.3	2.0	1.1	m	82
56	86.4	0.004	0.3	0.2	2.6	8.5	1350	0.7	1.5	0.7	m	70
57	209	0.005	1.7	0.6	3.8	16.1	1660	3.6	2.9	0.7	m	57
58	408	0.010	0.4	0.3	7.6	19.9	3680	5.4	2.9	2.2	m	76
59	94.3	0.004	0.3	0.1	2.3	9.6	945	0.9	1.5	0.5	m	71
60	124	0.006	0.7	0.1	2.4	24.1	692	1.8	3.0	0.9	m	74
61	208	0.004	0.3	0.1	5.5	14.0	794	1.5	3.8	0.7	m	64
62	46.3	0.003	0.5	0.1	1.2	7.6	787	0.6	1.2	0.5	m	52
63	91.9	0.004	4.2	0.3	2.9	8.8	1480	2.3	3.0	2.2	m	67
64	118	0.005	0.6	0.2	7.0	28.9	1050	1.3	2.1	4.3	m	59
65	98.1	0.003	2.2	0.1	3.5	21.0	888	1.3	1.8	0.6	m	55
66	36.1	0.002	0.3	0.1	1.5	8.3	721	0.8	1.6	0.4	m	45
67	105	0.004	1.7	0.2	8.0	17.3	1010	1.2	1.8	0.9	m	53
68	97.0	0.004	3.0	0.2	4.4	17.2	869	1.8	3.6	2.2	m	53
69	148	0.006	0.2	0.3	2.1	7.4	626	1.3	1.9	0.7	m	77
70	203	0.006	0.8	0.3	1.6	8.2	1970	0.9	3.7	1.0	m	70
71	86.0	0.005	1.4	0.3	4.7	35.1	1100	3.2	11.2	0.5	m	60
72	53.0	0.004	0.1	0.1	0.9	13.8	1020	1.3	0.6	0.7	m	68

Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Tr.G.]

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]										Persönliche Daten		
	Al	Ba	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Geschl.	Alter	Berufliche Tätigkeit
73	75.0	0.004	0.6	0.1	2.2	6.8	857	2.7	1.4	25.6	m	67	Maler
74	284	0.022	0.3	0.8	2.2	11.5	5830	14.9	2.1	1.7	m	72	Schlosser
75	104	0.004	8.2	4.9	38.2	10.9	1550	19.5	30.8	0.8	m	61	Elektroschweißer
76	142	0.006	2.1	0.2	2.2	13.7	995	1.2	1.2	2.6	m	60	Gärtner
77	172	0.008	0.2	0.7	3.0	32.0	1070	1.9	73.1	1.3	m	68	Möbelschreiner
78	115	0.011	2.6	0.6	3.0	15.7	1070	1.6	47.7	0.2	w	61	Hausfrau
79	260	0.014	1.6	0.1	3.1	12.0	917	1.2	1.2	0.5	m	48	Maschinenschlosser
80	190	0.008	1.2	0.4	2.3	19.7	889	1.3	26.3	0.3	m	62	Verkäufer
81	129	0.005	0.2	0.3	2.4	9.5	631	2.0	8.2	0.2	w	51	Verkäuferin
82	170	0.017	0.9	1.3	3.7	10.6	1920	1.9	36.4	0.3	m	79	Schlosser
83	107	0.005	1.6	3.3	2.4	41.1	530	0.8	785	0.4	m	64	Maler
84	86.7	0.007	3.3	1.3	5.1	22.9	1240	1.6	207	0.4	m	32	Klempner
85	227	0.008	0.1	0.1	1.8	10.9	906	0.7	1.5	0.5	m	72	Bergmann
86	88.0	0.004	4.1	0.2	1.5	9.8	821	1.1	0.7	2.5	m	54	Tischler
87	237	0.006	0.1	0.1	1.2	24.5	969	1.5	1.0	0.4	m	50	Arbeiter in chem. Ind.
88	149	0.004	0.1	0.4	2.0	15.1	673	1.5	28.4	0.9	w	37	Hausfrau
89	44.6	0.002	0.1	1.9	0.7	15.9	193	0.6	287	0.4	m	15	Schüler
90	214	0.004	3.4	0.3	3.3	4.9	827	1.2	19.9	0.5	m	44	KFZ-Schlosser

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]										Persönliche Daten	
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Geschl.	Alter
91	94,3	0,006	0,8	0,1	2,3	4,0	1680	0,7	0,7	0,7	m	46
92	591	0,003	0,1	0,2	2,5	5,1	1980	5,2	0,6	0,7	m	64
93	49,3	0,003	0,1	0,2	2,7	4,4	938	1,2	1,4	0,4	m	22
94	50,4	0,003	4,1	0,4	2,4	6,1	1220	0,9	28,8	0,4	m	48
95	250	0,009	2,5	0,5	10,6	8,9	956	3,7	9,4	0,9	m	54
96	43,5	0,004	0,2	0,2	1,3	5,4	1190	0,5	0,7	0,3	m	18
97	148	0,007	0,1	0,2	1,4	7,6	1560	0,6	0,6	0,6	w	56
98	240	0,007	0,2	0,7	2,5	9,3	926	1,1	1,0	0,5	m	76
99	89,0	0,005	2,2	0,1	8,7	13,7	881	2,1	2,2	1,1	m	43
100	209	0,010	2,1	3,1	279	20,8	24900	353	96,2	3,4	m	52
101	165	0,003	0,3	0,1	2,1	5,7	1020	0,8	0,3	12,7	m	68
102	64,0	0,002	0,2	0,1	1,2	5,7	601	0,6	0,4	0,7	m	61
103	42,1	0,001	0,8	0,1	1,9	6,9	3490	0,7	1,0	1,2	m	77
104	613	0,035	1,1	0,5	2,0	9,7	904	3,3	1,8	0,9	m	72
105	131	0,004	2,1	0,1	19,5	15,6	425	3,5	2,4	1,1	m	57
106	48,8	0,002	0,8	2,1	2,5	11,1	705	3,4	0,7	1,0	w	51
107	245	0,012	2,8	0,5	10,3	4,3	1580	1,8	23,0	0,7	m	57
108	99,2	0,009	0,2	0,4	0,9	4,5	631	0,7	14,5	0,4	m	70

Berufliche Tätigkeit

Ziegeleiarbeiter

Schlosser

Stahlbauschlosser

Gesenkschmied

Heizungsmonteure

Schüler

städt. Angestellte

Schlosser

Heizungsmonteure

Stahlgießer

Landwirt

Fabrikarbeiter

Schmelzwerkarbeiter

Ofenarbeiter

Ledergerber

Werkzeugschleiferin

Maurer

Bäcker

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]										Persönliche Daten		
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb	Geschl.	Alter	Berufliche Tätigkeit
109	279	0.016	0.9	0.3	5.3	5.2	1690	1.4	2.0	1.1	m	71	Sägearbeiter
110	34.8	0.003	2.5	0.1	0.8	4.8	2080	0.7	0.4	0.7	m	46	Hutmacher
111	264	0.008	1.7	0.3	6.8	7.0	1620	2.8	1.3	0.6	m	45	Arbeiter
112	51.4	0.003	2.1	0.1	0.5	5.4	1110	0.6	0.7	0.3	m	60	Soldat
113	168	0.009	1.6	0.2	3.9	4.7	920	0.9	0.9	0.5	m	62	Dreher
114	77.3	0.004	0.8	0.1	1.0	4.9	1750	1.0	1.0	0.7	m	29	Rundfunktechniker
115	72.7	0.003	4.2	0.1	1.5	8.1	1170	1.0	0.5	0.5	w	41	kaufm. Angestellte
116	187	0.009	2.2	0.2	4.6	6.8	1050	1.3	2.1	0.5	m	43	Steinmetz
117	2310	0.046	2.5	0.4	6.6	6.1	1430	2.0	20.9	0.7	m	50	Bergmann
118	178	0.005	1.9	0.5	9.0	9.3	817	2.3	41.7	0.4	m	59	Tischler
119	148	0.006	1.6	0.7	30.4	13.2	948	2.4	23.1	1.0	m	61	Plakatmaler
120	1820	0.068	0.2	0.3	8.0	31.7	833	3.5	3.3	1.9	m	84	Bergmann
121	686	0.023	1.0	0.7	6.7	6.9	2100	2.5	11.2	1.2	m	64	Schlosser
122	626	0.027	1.6	0.2	1.9	4.8	1530	1.2	1.4	0.7	m	56	Bergmann
123	64.2	0.003	2.2	0.4	1.2	5.5	813	1.3	12.8	0.4	m	41	Bauschlosser
124	75.6	0.002	0.5	0.1	2.5	7.5	365	2.5	0.6	1.0	m	53	Lackierer
125	1740	0.010	0.6	0.6	13.6	15.8	193	3.2	1.6	18.2	m	55	Arbeiter in chem. Ind.

Rohdaten der Lymphknotenanalysen

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]									
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb
1	119	0.005	0.2	0.1	2.3	5.5	399	1.3	1.0	0.5
2	283	0.012	1.3	0.2	4.1	6.2	722	1.3	4.2	0.7
3	403	0.039	1.8	0.6	6.1	9.5	594	2.8	3.7	0.8
5	454	0.020	0.8	0.1	1.5	7.9	302	1.9	3.5	0.7
6	408	0.017	1.2	0.1	4.3	5.8	631	1.9	1.5	0.4
7	70.7	0.003	0.5	0.2	3.6	5.1	886	1.0	5.7	0.3
15	741	0.067	0.1	0.5	12.1	20.9	965	1.9	1.9	0.6
16	1230	0.033	1.7	0.3	14.1	9.3	1310	3.7	1.3	0.8
17	577	0.014	0.5	0.1	1.8	9.8	895	1.5	1.5	1.2
19	591	0.015	0.3	0.3	5.2	5.6	576	4.7	2.2	0.4
25	88.2	0.005	0.4	0.2	1.4	1.6	547	0.8	0.4	0.1
29	142	0.005	0.1	1.6	1.8	31.5	335	2.6	145	0.2
36	829	0.025	0.4	0.3	2.5	4.0	703	1.4	4.2	1.2
38	607	0.019	1.3	0.2	8.8	7.9	571	2.3	2.0	0.9
39	513	0.023	0.8	0.3	12.9	6.5	809	3.1	4.6	1.0
41	3060	0.067	2.4	0.8	21.8	5.8	1190	6.2	9.5	1.8
44	913	0.031	2.3	2.5	2.5	117	642	1.7	412	0.9
45	503	0.024	0.2	1.2	3.7	21.4	1230	3.5	51.3	0.8
47	552	0.020	3.2	0.3	1.9	7.9	552	1.9	15.8	1.3
53	550	0.040	2.6	0.8	8.4	8.7	2900	4.6	418	1.6
55	388	0.014	0.5	0.2	8.0	6.6	1260	2.0	1.6	1.6
58	294	0.011	0.3	0.1	6.7	5.6	2130	1.5	2.7	1.8
60	754	0.019	0.6	0.3	9.1	8.2	1740	3.0	1.8	2.0
62	633	0.013	1.1	0.1	6.4	8.4	1370	1.9	1.7	0.9
72	134	0.003	0.1	0.1	3.0	9.3	325	3.1	0.6	0.6
78	909	0.006	0.9	1.2	9.5	9.8	2070	2.2	4.9	0.9
81	434	0.029	0.2	0.2	2.6	8.8	234	1.7	1.6	0.1

Probe	Elementgehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]									
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Mn	Ni	Pb
85	745	0,030	0,1	0,3	5,1	9,7	1560	1,6	1,5	0,2
92	1410	0,035	0,1	0,3	14,6	4,2	3090	5,9	2,1	1,1
95	428	0,018	0,1	0,4	6,4	6,7	2330	1,8	4,0	0,7
112	1210	0,036	0,6	0,3	15,1	3,5	1100	3,6	1,1	1,3
120	4060	0,125	0,1	0,5	8,1	29,2	647	3,6	3,4	1,6

Die angegebenen Elementgehalte sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen.

Alle Gehalte sind auf maximal drei signifikante Ziffern gerundet.

Die Probennummern der Lymphknotenanalysen beziehen sich auf die zugehörigen Proben der Gewebeanalysen.

Anhang I: Tabellen zur Auftragung der Daten im logarithmischen
Wahrscheinlichkeitsnetz

Aluminium

obere Klassen- grenze $\ln x_{Al}$ ($x: \mu g \cdot g^{-1} Tr.G.$)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
3.6	6	6	4.8	6	4.9
4.2	17	23	18.4	23	18.9
4.8	39	62	49.6	62	50.8
5.4	34	96	76.8	96	78.7
6.0	17	113	90.4	113	92.6
6.6	7	120	96.0	120	98.4
7.2	2	122	97.6		
7.8	3				

Beryllium

obere Klassen- grenze $\ln x_{Be}$ ($x: \mu g \cdot g^{-1} Tr.G.$)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
-6.5	4	4	3.2	4	3.2
-6.0	13	17	13.6	17	13.7
-5.5	39	56	44.8	56	45.2
-5.0	23	79	63.2	79	63.7
-4.5	29	108	86.4	108	87.1
-4.0	8	116	92.8	116	93.5
-3.5	6	122	97.6	122	98.4
-3.0	2	124	99.2		
-2.5	1				

Cobalt

obere Klassen- grenze $\ln x_{\text{Co}}$ (x: $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$)	Klassen- besetzung n ($n_{\text{ges.}} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
-1.9	39	39	31.2	39	31.5
-1.3	32	71	56.8	71	57.3
-0.7	24	95	76.0	95	76.6
-0.1	18	113	90.4	113	91.1
0.5	44	117	93.6	117	94.4
1.1	55	122	97.6	122	98.4
1.7	3				

Kupfer

obere Klassen- grenze $\ln x_{\text{Cu}}$ (x: $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{Tr.G.}$)	Klassen- besetzung n ($n_{\text{ges.}} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
1.5	7	7	5.6	7	5.8
2.0	49	56	44.8	56	46.7
2.5	34	90	72.0	90	75.0
3.0	18	108	86.4	108	90.0
3.5	10	118	94.4	118	98.3
4.0	3	121	96.8		
4.5	1	122	97.6		
5.0	1	123	98.4		
5.5	1	124	99.2		
6.0	-				
6.5	1				

Chrom

obere Klassen- grenze $\ln x_{Cr}$ (x: $\mu g \cdot g^{-1}$ Tr.G.)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
-1.25	1	1	0.8	1	0.8
-0.25	8	9	7.2	9	7.3
0.75	42	51	40.8	51	41.5
1.75	52	103	82.0	103	83.8
2.75	17	120	96.0	120	97.6
3.75	4	124	99.2		
4.75	1				

Eisen

obere Klassen- grenze $\ln x_{Fe}$ (x: $\mu g \cdot g^{-1}$ Tr.G.)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
5.5	2	2	1.6	2	1.6
6.0	3	5	4.0	5	4.1
6.5	17	22	17.6	22	17.9
7.0	60	82	65.6	82	66.7
7.5	31	113	90.4	113	91.9
8.0	8	121	96.8	121	98.4
8.5	2	123	98.4		
9.0	1	124	99.2		
~					
10.5	1				

Mangan

obere Klassen- grenze in x_{Mn} ($x: \mu g \cdot g^{-1} Tr.G.$)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
-0.5	8	8	6.4	8	6.6
0	24	32	25.6	32	26.2
0.5	47	79	63.2	79	64.8
1.0	28	107	85.6	107	87.7
1.5	13	120	96.0	120	98.4
2.0	2	122	97.6		
2.5	-				
3.0	2	124	99.2		
Σ					
6.0	1				

Nickel

obere Klassen- grenze in x_{Ni} ($x: \mu g \cdot g^{-1} Tr.G.$)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
-0.5	15	15	12.0	15	12.1
1.0	54	69	55.2	69	55.6
2.5	26	95	76.0	95	76.6
4.0	20	115	92.0	115	92.7
5.5	6	121	96.8	121	97.6
7.0	4				

Blei

obere Klassen- grenze $\ln x_{Pb}$ ($x: \mu g \cdot g^{-1} Tr.G.$)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz		bereinigter Datensatz	
		n	%	n	%
-1.5	3	3	2.4	3	2.5
-1.0	8	11	8.8	11	9.2
-0.5	48	59	47.2	59	49.2
0	32	91	72.8	91	75.8
0.5	20	111	88.8	111	92.5
1.0	8	119	95.2	119	99.2
1.5	3	122	97.6		
≈					
3.0	2	124	99.2		
3.5	1				

Cadmium

obere Klassen- grenze $\ln x_{Cd}$ ($x: \mu g \cdot g^{-1} Tr.G.$)	Klassen- besetzung n ($n_{ges.} = 125$)	vollständiger Datensatz	
		n	%
-2.2	12	12	9.6
-1.8	-	-	-
-1.4	15	27	21.6
-1.0	11	38	30.4
-0.6	6	44	35.2
-0.2	11	55	44.0
0.2	15	70	56.0
0.6	16	86	68.8
1.0	21	107	85.6
1.4	11	118	94.4
1.8	5	123	98.4
2.2	2		

Anhang K: Cadmium-Gehalte des Lungengewebes von Probanden mit
vollständiger Raucher-Anamnese

Probe	Cd-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	Probe	Cd-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	Probe	Cd-Gehalt [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]
1	0.13	30	2.55	86	4.01
2	1.59	33	1.53	88	0.12
3	2.91	35	0.15	89	0.06
5	2.70	36	0.54	90	3.38
6	3.48	37	1.12	91	0.78
9	3.04	39	2.32	93	0.08
11	1.31	40	1.22	94	4.12
12	0.14	41	2.89	96	0.12
13	1.20	42	2.33	100	2.06
14	0.05	44	2.54	107	2.82
15	0.09	45	0.26	110	2.62
16	3.27	46	2.52	111	1.72
17	1.06	48	2.25	112	2.08
19	0.17	50	4.07	113	1.58
20	0.77	51	1.62	114	0.75
21	0.94	76	2.63	115	4.21
23	0.25	77	0.16	116	2.20
24	0.25	78	2.58	117	2.45
25	2.40	79	1.60	122	1.35
26	0.17	81	0.14	123	2.20
27	0.40	84	3.28		
29	0.72	85	0.11		

Zigarettenkonsum	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	Proben-Nr.
Nichtraucher	0.1	1; 12; 14; 15; 19; 23; 35; 77; 81; 88; 89; 93; 96
5 Zig./d	0.3	24
5-10 Zig./d	0.5	27; 29; 45
10 Zig./d	1.3	30; 85; 114
10-15 Zig./d	1.8	9; 26; 112
10-20 Zig./d	1.7	21; 36; 46; 48; 78; 122
20 Zig./d	1.9	2; 3; 6; 11; 13; 16; 17; 20; 33; 40; 79; 90; 91; 107; 111; 113
20-25 Zig./d	2.6	51; 100; 115
20-30 Zig./d	2.7	37; 41; 86; 110
30 Zig./d	2.7	25; 42; 94; 116; 123
40 Zig./d	3.1	39; 44; 50; 84
50 Zig./d	2.6	76
60 Zig./d	2.6	5; 117

Nichtraucher	$\bar{x}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}\text{Tr.G.}$]	Proben-Nr.
seit 1 Jahr	1.2	80
seit 2 Jahren	1.2	38; 47; 121
seit 3 Jahren	0.8	32; 43
seit 5 Jahren	0.9	18; 49
seit 8 Jahren	0.9	115
seit 9 Jahren	1.0	8
seit 15 Jahren	0.1	97
seit 35 Jahren	0.2	4; 108

Lebenslauf

- 17.7.1958 geboren in Essen als Tochter der Eheleute
Hannelore und Hanswilli Baumgardt
- 1965-1968 Besuch der Käthe-Kollwitz-Schule in Essen
- 1968-1977 Besuch des Maria-Wächtler-Gymnasiums in Essen
- 21.5.1977 Reifeprüfung
- WS 1977/78 Beginn des Chemie-Studiums an der Ruhr-
Universität Bochum
- 11.10.1979 Abschluß der Diplom-Vorprüfung
- 1.12.1981 Beginn der Diplomarbeit mit dem Thema "Invers-
voltammetrische Bestimmung von Elementspuren in
organischer Matrix - Untersuchungen am Beispiel
der Schwermetall-Kontamination von Kohlmeisenfedern"
in der Arbeitsgruppe Mikro- und Spurenanalyse der
Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum
unter Anleitung von Prof. Dr. E. Jackwerth
- 16.9.1982 Abschluß der Diplom-Hauptprüfung
- 1.10.1982 Beginn der Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe
Mikro- und Spurenanalyse der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

